



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA**

**EFEITOS DA INJEÇÃO EPIDURAL DE METADONA NO  
CONTROLE DA DOR PÓS-INCISIONAL EM EQUINOS**

**CECI RIBEIRO LEITE**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL**  
**BRASÍLIA/DF**

**MAIO/2010**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**EFEITOS DA INJEÇÃO EPIDURAL DE METADONA NO  
CONTROLE DA DOR PÓS-INCISIONAL EM EQUINOS**

**CECI RIBEIRO LEITE**

**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>.DR<sup>a</sup>.ROBERTA FERRO DE GODOY  
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA**

**Publicação 026/2010**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL  
BRASÍLIA/DF**

**MAIO/2010**

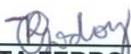
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**EFEITOS DA INJEÇÃO EPIDURAL DE METADONA NO  
CONTROLE DA DOR PÓS-INCISIONAL EM EQUÍNOS**

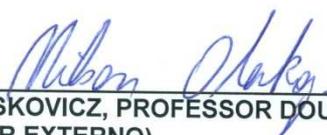
CECI RIBEIRO LEITE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE  
ANIMAL, COMO PARTE DOS REQUISITOS  
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE EM SAÚDE ANIMAL.

APROVADA POR:

  
\_\_\_\_\_  
ROBERTA FERRO DE GODOY, PROFESSORA DOUTORA (UNB)  
(ORIENTADORA)

  
\_\_\_\_\_  
JUAN CARLOS DUQUE MORENO, PROFESSOR DOUTOR, (UFG)  
(EXAMINADOR EXTERNO)

  
\_\_\_\_\_  
NILSON OLESKOVICZ, PROFESSOR DOUTOR (UDESC)  
(EXAMINADOR EXTERNO)

BRASÍLIA/DF, 10 DE MAIO DE 2010.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

LEITE, C.R., Efeitos da injeção epidural de metadona no controle da dor pós-incisional em equinos. Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2010, 72 p. Dissertação de Mestrado.

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Leite, Ceci Ribeiro**

**Efeitos da injeção epidural de metadona no controle da dor pós-incisional em equinos / Ceci Ribeiro Leite. orientação de Roberta Ferro de Godoy – Brasília, 2010. 72 p. :il.**

**Dissertação de Mestrado (M) – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2010.**

**1. Analgesia epidural em equinos 2. Metadona 3. Cetamina. I. Leite, C. R. II. Título.**

**CDD ou CDU  
Agris/FAO**

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Jane Marins Ribeiro, pelo apoio incondicional e por ser sempre um grande exemplo de coragem, determinação e superação. Às minhas irmãs, Vani Ribeiro Leite e Leni Ribeiro Leite por estarem sempre presentes, independente da distância.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Roberta Ferro de Godoy, pela orientação e amizade, não só nesta etapa, como também ao longo da residência, e por ser sempre disponível e presente. Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida, por tudo que me ensinou e pela colaboração neste trabalho.

Aos professores José Renato Junqueira Borges, Antônio Raphael Teixeira Neto pelos ensinamentos transmitidos ao longo dos anos em que fui privilegiada com sua convivência e orientação.

A Paulo César Villa Filho, por seu carinho e companheirismo, seu apoio na realização deste trabalho, e por me fazer querer ser uma pessoa melhor a cada dia.

Aos amigos conquistados no Hospital Veterinário de Grandes Animais da UnB, Liana Villela de Gouvêa e Fábio Henrique Bezerra Ximenes, por terem se tornado praticamente minha família nos anos que passei em Brasília, Mariana Damazio Rajão, pela amizade sincera, Cínthia Beatriz Dumont, por toda sua dedicação neste trabalho (que não teria sido possível sem sua ajuda) e amizade, Júlia de Miranda Moraes, por se colocar sempre à disposição e por sua colaboração neste trabalho, Ana Lourdes Arrais de Alencar Mota, Cristiane da Silva Pereira, Renato Ferreira Fonseca II, pela convivência e amizade dentro e fora do hospital e por terem me ensinado, cada um do seu jeito, coisas muito importantes como profissionais e como pessoas. A todas as pessoas que fazem e fizeram parte da equipe do “Hvetão” por terem ajudado a tornar o trabalho diário prazeroso e pelo que cada um me ensinou, para a minha vida.

Aos verdadeiros amigos de outros círculos, que nunca deixaram de estar por perto e, portanto, foram sempre tão importantes na minha caminhada.

*“Sedare dolorem opus divinum est”*

Hipócrates

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
CAPÍTULO I	1
Introdução	1
Referencial teórico	3
Referências	11
CAPÍTULO II	17
Resumo	17
Abstract	18
Introdução	19
Material e métodos	20
1. Animais	20
2. Delineamento experimental	21
3. Análise estatística	22
Resultados	23
Discussão	29
Conclusões	31
Agradecimentos	31
Referências	32
CAPÍTULO III	35
Resumo	35
Abstract	36
Introdução	37
Material e métodos	38
1. Animais	38
2. Preparo dos animais	39
3. Delineamento experimental	39

4. Análise estatística	44
Resultados	44
1. Avaliação da resposta ao teste com os filamentos de von Frey entre os lados incisado e não incisado	44
2. Avaliação das respostas ao teste com filamentos de von Frey no lado incisado dentro dos grupos, comparando com o T0	52
3. Avaliação das respostas ao teste com filamentos de von Frey entre os grupos no lado incisado	52
4. Alterações comportamentais	57
Discussão	57
Conclusões	60
Agradecimentos	60
Referências	69
Anexos	xvii
Grupo salina	xvii
Grupo cetamina	xix
Grupo metadona	xxi

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Dados de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS) em equinos submetidos à injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9%, representados por médias e seus respectivos desvios padrão. Página 24
- Tabela 2:** Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos, antes e depois da injeção epidural de solução de NaCl 0,9%, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão no lado incisado e não incisado, representados por médias e seus respectivos desvios padrão. Página 46
- Tabela 3:** Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos, antes e depois da injeção epidural de metadona, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão no lado incisado e não incisado, representados por médias e seus respectivos desvios padrão. Página 47
- Tabela 4:** Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos antes e depois da injeção de cetamina, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão no lado incisado e não incisado, representados por médias e seus respectivos desvios padrão. Página 48

**Tabela 5:** Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos submetidos à injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9%, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão, representados por médias e seus respectivos desvios padrão.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Figura 1 – Variações das médias de frequência cardíaca (FC) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em equinos. Brasília, DF, 2009. Página 25
- Figura 2 – Variações das médias de frequência respiratória (*f*) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em equinos. Brasília, DF, 2009. Página 26
- Figura 3 – Variações das médias de pressão arterial sistólica (PAS) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em eqüinos. Brasília, DF, 2009. Página 27
- Figura 4 – Variações das médias de temperatura retal (TR) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em equinos. \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009. Página 28
- Figura 5 – Ilustração fotográfica da área delimitada para a incisão cirúrgica e posterior avaliação analgésica (a 1, 3 e 5 cm de distância da incisão) na região caudal das coxas de um eqüino cuja cauda foi enfaixada com atadura de crepom. Brasília, DF, 2009. Página 40
- Figura 6 – Ilustração fotográfica do analgesímetro do tipo von Frey mostrando os 20 filamentos. Brasília, DF, 2009. Página 41

- Figura 7 – Ilustração fotográfica do teste com um filamento de von Frey, a 3 cm da linha de incisão na região posterior da coxa de um cavalo. Brasília, DF, 2009. Página 41
- Figura 8 – Ilustração fotográfica da linha de incisão na parte posterior da coxa direita de um cavalo. Brasília, DF, 2009. Página 42
- Figura 9 – Ilustração fotográfica do preenchimento da agulha com solução salina para a realização do teste da gota pendente. Brasília, DF, 2009. Página 43
- Figura 10 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1, 3 e 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de solução de NaCl 0,9% (solução salina) no lado incisado não incisado. \*Significativamente diferente do T0, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009. Página 49
- Figura 11 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1, 3 e 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, no lado incisado e não incisado. \*Significativamente diferente do T0, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009. Página 50
- Figura 12 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1, 3 e 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, no lado incisado e não incisado. \*Significativamente diferente do T0, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009. Página 51

Figura. 13 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina). \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), #Significativamente diferente do grupo S,  $\alpha$  Significativamente diferente do grupo C, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

Página 54

Figura 14 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 3 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina). \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), #Significativamente diferente do grupo S,  $\alpha$  Significativamente diferente do grupo C, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

Página 55

Figura. 15 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina). \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), #Significativamente diferente do grupo S,  $\alpha$  Significativamente diferente do grupo C, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

Página 56

## LISTA DE ABREVIações

AMPA – Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico

CAM – Concentração alveolar mínima

CAPES – Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior

DAP – diastolic arterial pressure

DPP – Decanato de pesquisa e pós-graduação

EP – Epidural

$f$  – Frequência respiratória

FC – Frequência cardíaca

HR – Heart rate

HVET – Hospital veterinário

IM – Intramuscular

IV – Intravenosa

MPA – Medicação pré-anestésica

NK – Neurocinina

NMDA – N-metil-D-aspartato

PAS – Pressão arterial sistólica

PVPI – Polivinil-pirrolidona-iodo

RR – Respiratory rate

RT – Rectal temperature

SAP – Systolic arterial pressure

SEAPA – Secretaria de agricultura, pecuária e abastecimento

SNC – Sistema nervoso central

TR – Temperatura retal

UnB – Universidade de Brasília

VT – Volume total

## RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia analgésica e efeitos sistêmicos da metadona comparada à cetamina, quando administrada por via epidural em equinos. Foram utilizados 15 animais adultos, 10 fêmeas e cinco machos, sem raça definida, com idades variando de 4 a 10 anos com massas de  $287 \pm 37$ kg, distribuídos em três grupos de cinco animais cada. Foi realizada uma incisão atingindo pele e tecido subcutâneo na região caudal da coxa direita de cada animal. Cerca de 60 minutos depois, os equinos receberam injeções epidurais de metadona ( $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), cetamina ( $1,0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) ou solução de NaCl 0,9% (salina), sendo o volume total (VT) da injeção, nos três grupos, calculado segundo a fórmula:  $VT = 3,4\text{mL} + (\text{peso em kg} \times 0,013)$  e completado com solução salina. Os parâmetros aferidos foram: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS), além da avaliação do limiar nociceptivo, mensurado por meio de estimulação mecânica com os filamentos de von Frey. Todos os parâmetros foram avaliados a cada 15 minutos na primeira hora após a injeção epidural, a cada 30 minutos nas próximas 3 horas, a cada 2 horas nas 8 horas subsequentes e depois às 18 e 24 horas após a injeção. Tanto a metadona quanto a cetamina promoveram analgesia, porém a metadona apresentou período de latência mais curto (15 minutos versus 45 minutos do grupo cetamina) e analgesia mais intensa e duradoura (até 195 minutos, enquanto no grupo cetamina durou até 135 minutos). Além disso, clinicamente a metadona apresentou efeito analgésico superior ao da cetamina promovendo limiares mais altos em 85,5% dos tempos de avaliação, enquanto a cetamina foi superior à metadona apenas em 10,5% dos tempos. A analgesia promovida por ambos os fármacos foi equivalente em 4% dos tempos de avaliação. Não houve alterações na FC,  $f$ , ou PAS em nenhum dos grupos. A TR se elevou dos 210 aos 720 minutos nos três grupos. O grupo que recebeu cetamina apresentou alto índice de ataxia (80%). A metadona na dose de  $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  por via epidural não gerou efeitos adversos em equinos e promoveu analgesia significativa, sendo indicada como opção para o tratamento da dor inflamatória nesta espécie.

**Palavras-chave:** Equinos, epidural, metadona, analgesia, cetamina, von Frey.

## ABSTRACT

This study aimed to evaluate the analgesic efficacy and systemic effects of methadone compared to ketamine when administered via epidural injection in horses. A total of 15 adult crossbreed animals, ten female and five male, aged 4 to 10 years old, weighting  $287 \pm 37$ kg were separated in three groups of five animals each. A skin and subcutaneous tissue incision was performed in the caudal region of the right thigh of each animal. About 60 minutes later, the horses received epidural injections of methadone ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), ketamine ( $1.0 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) or 0.9% NaCl solution (saline), and the total volume (TV) of the injections in the three groups was calculated by the formula:  $\text{TV} = 3.4 \text{ mL} + (\text{weight in kg} \times 0.013)$  and completed with saline. The parameters measured were: heart rate (HR), respiratory rate (RR), rectal temperature (RT) and systolic arterial pressure (SAP), besides the evaluation of nociceptive threshold, measured by means of mechanical stimulation with von Frey filaments. All parameters were evaluated every 15 minutes during the first hour after epidural injection, every 30 minutes in the next three hours, every two hours in the subsequent eight hours and then at 18 and 24 hours after injection. Both ketamine and methadone promoted analgesia, but methadone showed shorter latency period (15 minutes versus 45 minutes of the ketamine group) and more intense and long lasting analgesia (up to 195 minutes, while in the ketamine group lasted until 135 minutes). Furthermore, methadone showed clinically superior analgesic effect than ketamine, promoting higher thresholds in 85.5% of the times assessed, while ketamine was superior to methadone only in 10.5% of the times. The analgesic effects of both drugs was equivalent in 4% of the evaluation times. There were no significant changes in HR, RR or SAP in either group. The RT has risen from 210 to 720 minutes in all groups. The group that received ketamine had a high rate of ataxia (80%). Methadone ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via epidural injection did not generate adverse effects in horses and promoted significant analgesia being indicated as an option for the treatment of inflammatory pain in this species.

**Keywords:** Horses, epidural, methadone, analgesia, ketamine, von Frey.

## CAPÍTULO I

### INTRODUÇÃO

A ocorrência de desordens musculoesqueléticas, que variam desde simples lacerações a artrites e fraturas, são frequentes na clínica de equinos sendo o tratamento analgésico convencional nestes casos, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (SYSEL et al., 1996). Estes fármacos, porém, quando utilizados de forma crônica, podem promover uma série de efeitos adversos como gastrites, úlceras gástricas e duodenais, colite e alterações hematológicas, além de muitas vezes não promoverem efeito analgésico satisfatório (GOODRICH et al., 2002). Além disso, os anti-inflamatórios não são capazes de tratar a hiperalgesia, decorrente da diminuição do limiar sensitivo, que ocorre por diversos fatores, dentre os quais manejo tardio e inadequado da dor (LEMKE, 2004). Faz-se necessária, diante disto, a busca por outros métodos analgésicos que produzam o efeito desejado de maneira eficiente, com poucos ou nenhum efeito colateral.

A cetamina é um agente anestésico dissociativo com uma série de efeitos farmacológicos dentre os quais se destaca a analgesia somática. Vários estudos comprovaram que a administração epidural deste fármaco reduz a transmissão de estímulos nociceptivos promovendo analgesia, inclusive em casos de hiperalgesia em função da sua ação antagônica nos receptores do tipo NMDA (DUQUE, 2001; OLESKOVICZ, 2001; RÉDUA et al., 2002).

Opioides são fármacos analgésicos utilizados em equinos há pelo menos 70 anos, porém seu uso nesta espécie nunca foi tão difundido quanto nas outras. Isto se deve, principalmente, ao limite estreito entre a dose terapêutica e a dose capaz de promover excitação e outros efeitos colaterais (BENNETT; STEFFEY, 2002). Efeitos colaterais relacionados ao uso de opioides geralmente são relatados após administração sistêmica, enquanto que na injeção local, como pela via epidural, estes efeitos indesejáveis são pouco comuns e dependem da absorção sistêmica para ocorrerem (VALADÃO et al., 2002).

A administração de morfina por via epidural é uma técnica muito bem

documentada em humanos e cães e utilizada também com frequência em outras espécies por promover analgesia de longa duração (LEIBETSEDER et al., 2006). Outros opioides, diferentes dos empregados tradicionalmente, vêm sendo utilizados na rotina clínica e testados experimentalmente a fim de adequar técnicas analgésicas a cada caso, pois as reações de cada paciente são individuais.

A metadona é um opioide com propriedades farmacológicas similares às da morfina, mas com característica lipofílica e maior potência. Além de seus efeitos nos receptores opioidérgicos, ela atua como antagonista dos receptores do tipo NMDA, sendo útil nos casos de hiperalgesia e tolerância a opioides (WAGNER, 2009). Sua utilização na medicina humana é popular, porém, na veterinária ainda não há muitos estudos. O estudo do uso da metadona em equinos é importante para verificar a viabilidade de sua utilização como opção para o tratamento de casos onde não se obtém analgesia satisfatória com outros fármacos nesta espécie.

Animais que recebem tratamento para a dor recuperam-se mais rapidamente e com maior qualidade de suas injúrias do que os não tratados. O bem-estar proporcionado pela analgesia faz com que estes se alimentem melhor e tenham menos mediadores endógenos de estresse em sua circulação, os quais interferem diretamente com a cicatrização e recuperação dos tecidos.

A opção pela comparação com a cetamina neste trabalho, se fez pelo fato de ambos os fármacos serem antagonistas dos receptores NMDA. Deste modo, o objetivo foi testar o efeito analgésico da metadona por via epidural, já que por esta via há menor probabilidade de aparecimento de efeitos adversos, tendo como referência o efeito analgésico de outro fármaco que atuasse pela mesma via em animais submetidos à condições iguais.

## REFERENCIAL TEÓRICO

A dor é uma experiência sensorial ou emocional desagradável, associada ou não a uma injúria tecidual. Seu estudo envolve conhecimentos de anatomia, fisiologia e patologia, e sua percepção está intimamente ligada a fatores emocionais e experiências prévias (DUQUE, 2001; LEMKE, 2004).

O processo doloroso inicia-se na periferia, quando um estímulo com potencial de promover uma lesão tecidual resulta na ativação de nociceptores, que são receptores de alto limiar especializados na condução destes impulsos à medula espinhal. Uma vez ativados, os nociceptores fazem a conversão do estímulo mecânico, térmico ou químico em estímulo elétrico (transdução) e transmitem a informação dolorosa para o sistema nervoso central (SNC) através de fibras aferentes de alto limiar A-delta e C (LEMKE, 2004; MUIR III, 2009).

No sítio da injúria, mediadores da inflamação como histamina, prostaglandinas e bradicininas, diminuem o limiar de excitabilidade das fibras aferentes fazendo com que estas fiquem mais sensíveis e se despolarizem mais facilmente. Além disso, outros nociceptores, chamados de “silenciosos” são ativados quando em presença desta “sopa de mediadores” e passam também a conduzir informações de dor intensificando assim a chegada de estímulos ao SNC (MUIR III, 2009).

Os estímulos chegam ao corno dorsal da medula espinhal onde sofrem a modulação, fenômeno no qual os impulsos nervosos periféricos são amplificados ou reduzidos. A modulação ascendente, ou seja, responsável pela amplificação da informação dolorosa se dá pela ação de mediadores liberados pelas próprias fibras A-delta e C, aminoácidos como glutamato e aspartato, e neuropeptídeos como a substância P e neurocininas, entre outros. Estas substâncias atuam em receptores específicos como os receptores de neurocinina (NK), receptores do tipo ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA).

A ativação dos receptores AMPA é responsável por potenciais pós-sinápticos que duram apenas alguns milissegundos. A recaptação do glutamato na fenda sináptica é rápida e seus efeitos são restritos a neurônios próximos. Já a ativação dos NK gera potenciais de ação lentos que duram alguns segundos e reforçam os

efeitos da ativação dos receptores AMPA. Além disso, os neuropeptídios se difundem ativando outros neurônios vizinhos (LEMKE, 2004). Os receptores do tipo NMDA são ativados mais tardiamente, em decorrência da estimulação prolongada ou intensa dos receptores AMPA e NK e estão envolvidos no fenômeno da sensibilização central e hiperalgesia (MUIR III, 2009). Foi demonstrado em animais que o antagonismo NMDA inibe o fenômeno do “wind up”, que se dá pela sensibilização central de nociceptores e vias periféricas e centrais da dor, em resposta a um grande afluxo de impulsos nociceptivos aferentes, resultando em campos receptores expandidos e uma taxa de descarga aumentada (MUIR III, 2009) e tem papel crucial no desenvolvimento da dor crônica (LANKVELD et al., 2006).

A hiperalgesia primária refere-se à resposta exacerbada a estímulos nocivos na área da injúria, enquanto a secundária refere-se à resposta acentuada a estímulos nocivos fora da área da injúria. Este fenômeno está relacionado à hiperexcitabilidade central (OLESKOVICZ et al., 2006). Outro evento resultante da hipersensibilização central e redução de limiares de despolarização é a percepção de dor a partir de estímulos não nocivos, carregados por fibras A-beta, o que caracteriza um quadro de alodinia (MUIR III, 2009). Pacientes que não recebem tratamento analgésico adequado logo que sofrem alguma injúria ou não são submetidos a técnicas anestésicas apropriadas antes de procedimentos cirúrgicos, ficam susceptíveis a todos estes fenômenos e podem desenvolver quadros de hiperalgesia e alodinia, que são de difícil tratamento (MUIR III, 1998; LEMKE, 2004).

Assim como há as vias excitatórias ascendentes, amplificando a condução da informação dolorosa, existem as vias inibitórias descendentes, que reduzem a condução da dor e também fazem parte do complexo de modulação. Os mediadores que atuam nestas vias são opioides endógenos, como  $\beta$ -endorfinas e encefalinas, e outras substâncias como serotonina, norepinefrina, GABA e glicina. Estes mediadores modulam a entrada de impulsos nociceptivos tanto em nível espinal como supraespinal (LEMKE, 2004).

Para tratar a dor, é necessário primeiro ter a capacidade de identificá-la na espécie com que se está trabalhando (DYSON, 2008; SHAFFRAN, 2008). Além disso, deve-se ter conhecimento de sua fisiopatologia assim como dos fármacos que atuam em cada via e possíveis técnicas de administração (LEMKE, 2004).

Uma das técnicas mais eficientes para o alívio da dor em membros pélvicos, cauda e períneo é a administração epidural de analgésicos. O uso de diversos

fármacos por esta via, como anestésicos locais, agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos, agentes dissociativos e opioides, já foi descrito em equinos (NATALINI; ROBINSON, 2000; GOODRICH et al., 2002; OLBRICH; MOSING, 2003; RÉDUA et al., 2002; NATALINI; LINARDI, 2006; ALMEIDA et al., 2007).

Os anestésicos locais como a lidocaína são extremamente eficientes como analgésicos e possuem um breve período de latência. Por outro lado, seu período de ação é geralmente curto e tais fármacos bloqueiam a função motora, o que pode promover diminuição do tônus muscular dos membros pélvicos, gerando ataxia e decúbito, além de dificuldades de urinar e defecar (SKARDA; MUIR III, 2001; OLBRICH; MOSING, 2003). Os agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos embora promovam analgesia, também induzem à sedação em razão da absorção sistêmica (GABRIEL; GORDIN, 2001; ALMEIDA et al. 2004).

A cetamina é um agente anestésico dissociativo que promove um estado de anestesia muito característico onde os pacientes ficam geralmente inconscientes e catalepticos, porém mantendo os reflexos vitais. Efeitos da cetamina quando administrada por via sistêmica incluem aumento da pressão sanguínea, taquicardia além de alucinações. Por via epidural, porém, estudos mostram que a cetamina não induz depressão respiratória ou outros efeitos adversos (BERGMAN; GEBHARDT APUD OLESKOVICZ, 2001).

Há muito utilizada tanto para a indução como para a manutenção anestésica em equinos, tem sido demonstrado que a cetamina, por via epidural, atua na modulação nociceptiva promovendo analgesia nesta espécie (RÉDUA et al., 2002; OLESKOVICZ et al., 2006; LANKVELD et al., 2006). O mecanismo de ação tem sido relacionado principalmente com a inibição não competitiva dos receptores do tipo NMDA, e diversos trabalhos com o uso da cetamina epidural em equinos e cães indicaram bons resultados pela promoção de analgesia preventiva satisfatória, em doses menores do que as necessárias para produzir anestesia cirúrgica (DUQUE, 2001; OLESKOVICZ, 2001; RÉDUA et al., 2002).

Além de suas características vantajosas como estimulação cardiovascular e apenas leve depressão respiratória (KNOBLOCH et al., 2006), o fato de a analgesia ser obtida em doses sub-anestésicas torna o uso da cetamina atrativo para o tratamento da dor. No entanto, seus efeitos colaterais de sedação e ataxia fazem com que seja pouco utilizada em equinos conscientes.

A cetamina é comercializada sob forma de mistura racêmica, com igual concentração de seus isômeros R(-) e S(+), ou sob forma levógira (isômero S(+)) puro. O isômero S(+) possui índice terapêutico maior e promove menor estimulação locomotora que o isômero R(-) (OLESKOVICZ, 2001). Alguns autores já constataram que a potência analgésica da cetamina S(+) é superior à da cetamina racêmica (ADAM & WERNER APUD OLESKOVICZ, 2001). Entretanto, um estudo com pôneis conscientes recebendo infusão intravenosa de cetamina racêmica (bolus de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  seguida de infusão de  $20\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}$ ) ou cetamina levógira (bolus de  $0,3 \text{ mg.kg}$  seguido de infusão de  $10\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}$ ) reportou aumento do limiar no reflexo de retirada somente no grupo que recebeu a cetamina racêmica (PETERBAUER et al., 2008).

No estudo conduzido por Oleskovicz (2006) em equinos comparando a injeção epidural de cetamina S(+) ou cetamina racêmica, ambas na dose de  $1,0\text{mg.kg}^{-1}$ , o grupo que recebeu a cetamina levógira apresentou analgesia superior durante 60 minutos, porém também alto índice de ataxia e sedação.

Em um estudo com cães submetidos à sinovite experimental, a cetamina epidural mostrou-se eficaz apenas quando utilizada antes da indução da sinovite, não promovendo analgesia significativa quando administrada após o desenvolvimento da doença (HAMILTON et al., 2005). Porém, um trabalho em pacientes humanos, submetidos à injeção epidural de cetamina antes ou após incisão cirúrgica em procedimentos de artroscopia, não obteve diferenças significativas entre os dois grupos. Considerou-se neste estudo que tanto a administração de cetamina previamente ao estímulo cirúrgico como a administração pós-estímulo foram eficazes em reduzir os requerimentos analgésicos pós-operatórios (MENIGAUX et al., 2000).

Relatos recentes indicam que a cetamina também possui efeitos anti-inflamatórios, incluindo a redução da ativação quimiotática de neutrófilos e supressão da produção leucócito-dependente de citocinas como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e interleucina-6. Considerando, porém, o fator concentração-dependente e o fato que elevados níveis plasmáticos de citocinas foram detectados no plasma de equinos por muitas horas após o início da endotoxemia, a cetamina deveria ser administrada por longos períodos para ser clinicamente efetiva neste sentido (LANKVELD et al., 2006).

Opioides são fármacos largamente utilizados em diversas espécies nos

períodos pré, trans e pós-operatórios, assim como no manejo de dores severas, como a de pacientes oncológicos, por sua alta capacidade de minimizar ou mesmo abolir a dor. São utilizados primariamente para a produção de analgesia sem perda da consciência (MONTEIRO et al., 2009). Além disso, reportou-se que a utilização de determinados opioides como, por exemplo, a morfina por via epidural durante anestesia geral inalatória pode reduzir significativamente a concentração alveolar mínima (CAM) dos fármacos inalados (DOHERTY et al., 1997; LEIBETSEDER et al., 2006).

Seu uso na espécie equina não é tão comum em razão da possibilidade de efeitos colaterais (BENNETT; STEFFEY, 2002). A excitação provocada por opioides em equinos geralmente leva estes animais à deambulação compulsiva, o que é um problema principalmente quando se trata de pacientes com afecções ortopédicas, o que também acaba por inibir o uso desta classe farmacológica nestes animais (KAMERLING et al., 1985, KAMERLING et al., 1989). Efeitos colaterais relacionados à administração de opioides geralmente são relatados após administração sistêmica. Em contraste, por via epidural, estes efeitos indesejáveis são pouco relatados e dependem da absorção sistêmica para que ocorram (VALADÃO et al., 2002).

O mecanismo de excitação do SNC induzido por opioides em equinos ainda é desconhecido, mas pode estar relacionado à liberação cerebral de catecolaminas. Segundo Natalini e Linardi (2006), a vantagem da administração epidural é que ela pode ser utilizada com fins analgésicos sem que haja excitação ou sedação. Quando comparados a resultados da utilização por vias sistêmicas, a injeção epidural de opioides como a morfina resulta em duração de ação mais longa com o uso de doses mais baixas, já que o fármaco é depositado próximo aos receptores que modulam as vias nociceptivas (MARUCIO et al., 2008).

Outros opioides vêm sendo utilizados na rotina clínica e testados experimentalmente a fim de adequar técnicas analgésicas a cada caso, pois as reações de cada paciente são individuais. Alfentanil, morfina, butorfanol e tramadol foram administrados via epidural em equinos em estudo conduzido por Natalini e Robinson (2000). Utilizando o estímulo elétrico como modelo algico estes autores concluíram que a morfina e o tramadol foram mais eficazes em promover aumento do limiar de aversão dos animais. O butorfanol não apresentou efeito analgésico e o alfentanil aumentou o limiar durante quatro horas, mas de forma não significativa. Natalini e Linardi (2006) na mesma espécie testaram o uso epidural da hidromorfona

também utilizando a estimulação elétrica como modelo álgico, sendo que esta se mostrou eficaz de 20 a 250 minutos após administração.

A metadona é um opioide sintético com propriedades farmacológicas similares às da morfina, sendo que alguns autores afirmam que suas potências analgésicas são similares em pacientes humanos (MAIANTE et al., 2008; MONTEIRO et al., 2008; SIMONI et al., 2009). Outros autores consideram, entretanto, que há diferença entre a potência dos dois fármacos, afirmando, por exemplo, que em pacientes humanos, a metadona é dez vezes mais potente que a morfina (ANDREWS et al., 2009), ou que sua potência analgésica na espécie humana é a mesma da morfina, porém 1,75 vezes mais potente que esta em cães (MAIANTE et al., 2008).

Foi introduzida na medicina humana nos anos 60 especialmente em programas de reabilitação para a prevenção da síndrome da abstinência de pacientes dependentes de opioides, mas também no tratamento analgésico, embora bem menos do que outros opioides como a morfina ou a buprenorfina (GARRIDO; TROCÓNIZ, 1999). Sua utilização por via epidural é comum no controle da dor oncológica ou em pós-operatórios de cirurgias ortopédicas (HERNÁNDEZ-PALAZÓN et al., 1997; MERCADANTE et al., 2005). Na Medicina Veterinária, entretanto, ainda não há tantos estudos acerca deste fármaco, sobretudo na espécie equina.

No que se refere às suas propriedades farmacocinéticas, é um fármaco básico, com  $pK_a = 9,2$  e lipossolúvel, de modo que sua absorção e distribuição são rápidas e sua taxa de ligação a proteínas plasmáticas é alta (cerca de 86%). Alguns estudos mostraram que a metadona se liga predominantemente às chamadas glicoproteínas  $\alpha_1$ -ácidas, que são proteínas de fase aguda, cuja concentração plasmática varia de acordo com a condição fisiológica e patológica do paciente. Seus níveis aumentam significativamente em condições de stress fazendo com que a disponibilidade da metadona diminua. Este é o principal fator que faz com que as frações livres encontradas no plasma de pacientes oncológicos ou adictos, sejam muito inferiores às de voluntários saudáveis (ROMANCH et al.; WILKINS et al. APUD GARRIDO; TROCÓNIZ, 1999).

Este fármaco é comercializado sob forma de mistura racêmica em veículo aquoso sem conservantes (LEIBETSEDER et al., 2006). Sua fração R (-) possui 10 vezes mais afinidade pelos receptores opioides  $\mu$  e  $\delta$ , assim como atividade analgésica 50 vezes maior que a fração S(+). Esta aparenta ser inativa como

opioide, porém possui a capacidade de se ligar aos receptores NMDA, antagonizando desta forma a tolerância à morfina e a hiperalgesia mediada por estes receptores (MONTEIRO et al., 2008; MONTEIRO et al., 2009).

Esta ação nos receptores NMDA é extremamente interessante, já que estes estão diretamente ligados aos quadros de hiperalgesia por hipersensibilização central, o que envolve casos de dor crônica, extremamente difíceis de tratar (RÉDUA, 2000). Além disso, o fármaco possui a capacidade de inibir a recaptação da serotonina e da noradrenalina da fenda sináptica, prolongando deste modo o efeito dos mediadores inibitórios nas vias descendentes (BUJEDO et al., 2009).

Estes resultados apontam que a metadona pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com a morfina e outros agentes para tratar o componente hiperalgésico da dor neuropática bem como para melhorar a eficácia analgésica da morfina quando administrada por longos períodos (GARRIDO; TROCÓNIZ, 1999).

A metabolização da metadona se dá por via hepática e a excreção é renal. Em função da sua característica básica e lipossolubilidade, alterações no pH urinário são determinantes na taxa de excreção. Em pH urinário acima de 6,0, apenas 4% do fármaco é excretado enquanto em pH inferior a 6,0 esta taxa chega na 30% (GARRIDO; TROCÓNIZ, 1999).

Os efeitos adversos relacionados à metadona são comuns a outros opioides como constipação, prurido, náuseas entre outros. Entretanto, a metadona parece apresentar menor efeito constipante e menos tolerância a seus efeitos analgésicos, em pacientes humanos, comparado a outros opioides (ANDREWS et al., 2009). Em humanos a metadona não induz êmese e possui pouco potencial de liberação de histamina; em cães produz sedação leve com mínimos efeitos cardiorrespiratórios (MONTEIRO et al., 2009).

Um estudo com administração de metadona hiperbárica na dose de 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> e outros opioides via subaracnóidea em equinos avaliou efeitos cardiopulmonares e comportamentais. Não houve alterações significativas em nenhuma das variáveis aferidas (NATALINI et al., 2006).

Olbrich e Mosing (2003) compararam a analgesia promovida pela administração epidural de lidocaína e metadona em equinos. Neste estudo, a analgesia foi aferida por meio de estimulação térmica sobre a pele íntegra e observação da reação de aversão dos animais. Após 15 minutos ambos os fármacos começaram a agir sendo que no grupo que recebeu lidocaína (0,35 mg.kg<sup>-1</sup>) a

analgésia durou três horas enquanto no grupo que recebeu metadona ( $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) a duração do efeito foi de cinco horas. A analgesia gerada pela metadona foi mais duradoura e atingiu dermatômos mais craniais, além de que os animais deste grupo não ficaram atáxicos e nem demonstraram dificuldades em defecar e urinar, efeitos observados no grupo lidocaína.

Uma série de métodos, objetivos e subjetivos, tem sido utilizada para a mensuração da dor em equinos a fim de avaliar a eficácia de fármacos analgésicos (KAMERLING et al., 1985). A maioria dos métodos objetivos tem como foco principal o reflexo de retirada ou esquiva, ou seja, aplica-se um estímulo nocivo e o animal procura afastar-se deste. Os métodos mais comuns são a estimulação com agulha (*pinprick*) (SKARDA; MUIR III, 2001), estimulação elétrica (KAMERLING et al., 1989; NATALINI; ROBINSON, 2000; PETERBAUER et al., 2008), estimulação térmica (com auxílio de um foco de luz) (KAMERLING et al., 1985; ALMEIDA et al., 2004) e estimulação mecânica, com filamentos de von Frey (RÉDUA et al., 2002; DUQUE et al., 2004; OLESKOVICZ et al., 2006).

O método de avaliação da dor por filamentos de von Frey é antigo, e rotineiramente utilizado para a pesquisa de dor em ratos, mas já foi utilizado em seres humanos, cães e equinos (NIKOLAJSEN et al., 2000; DUQUE, 2001; OLESKOVICZ, 2001). O kit contém vinte filamentos de náilon de calibres diferentes que ao serem pressionados contra a pele do animal até que se dobrem, exercem pressões variando de 0,008 a 300 gramas de força. O filamento mais fino capaz de gerar uma resposta aversiva é o que define o limiar nociceptivo do animal. Este método permite uma avaliação objetiva e passível de repetição entre diferentes avaliadores, não gerando danos teciduais como ocorre, por exemplo, no caso do teste com estimulação por agulha (RÉDUA et al., 2002).

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R.M.; VALADÃO, C.A.A.; MORENO, J.C.D.; FARIAS, A.; SOUZA, A.H. Efeitos da administração epidural de amitraz, xilazina ou dimetil sulfóxido em vacas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 56, n. 6, p. 723 – 732, 2004.

ALMEIDA, R.M.; TEIXEIRA NETO, A.R.; FERREIRA II, R.F.; GOUVÊA, L.V.; GODOY, R.F. Estudo retrospectivo do cateter epidural no tratamento analgésico de equinos. In: III Simpósio Internacional do Cavalo Atleta, 2007, Belo Horizonte. **Anais do III simpósio internacional do cavalo atleta**, Belo Horizonte, 2007.

ANDREWS, C.M.; KRANTZ, M.J.; WEDAM, E.F.; MARCUSON, M.J.; CAPACCHIONE, J.F.; HAIGNEY, M.C. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: Role of QT prolongation. *Cardiology Journal*, v. 16, n. 3, p. 210 – 217, 2009.

BENNETT, R.C.; STEFFEY, E.P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, v. 18, p. 47 – 60, 2002.

BUJEDO, B.M.; SANTOS, S.G.; BIZUETA, I.T.; LÓPEZ, A.A.; GARCÍA, L.T. Manejo del dolor perioperatorio de los pacientes en tratamiento crónico con opioides. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, v.16, n.5, p. 288-297, 2009.

DOHERTY, T.J., GEISER, D.R., ROHRBACH, B.W.; Effects of high volume epidural morphine, ketamine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Veterinary Journal*, v. 29, p. 370 – 373, 1997.

DUQUE, J.C.; *Efeitos da injeção epidural que cetamina ou cetamina S(+) na dor pós-incisional, em cães*. 2001. 59 f. Dissertação (Mestrado em cirurgia veterinária) –

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2001.

DUQUE, M.J.C.; VALADÃO, C.A.A.; FARIAS, A.; ALMEIDA, R.M.; OLESKOVICZ, N. Pre-emptive epidural ketamine or s(b)-ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. *Veterinary Surgery*, v. 33, p. 361 – 367, 2004.

DYSON, D.H. Perioperative pain management in veterinary patients. *Veterinary Clinics of Small Animals*, v. 38, p. 1309 – 1327, 2008.

GABRIEL, J.S.; GORDIN, V. Alpha 2 agonists in regional anesthesia and analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 14, p. 751 – 753, 2001.

GARRIDO, M.J, TROCÓNIZ, I.F. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 42, p. 61 – 66, 1999.

GOODRICH, L.R.; NIXON, A.J.; FUBINI, S.L.; DUCHARME, N.G.; FORTIER, L.A.; WARNICK, L.D.; LUDDERS, J.W. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. *Veterinary Surgery*, v. 31, p. 232 – 239, 2002.

HAMILTON, S.M.; JOHNSTON S.A.; BROADSTONE, R.V. Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced synovitis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 32, p. 30 – 39, 2005.

HERNÁNDEZ-PALAZÓN, J.; TORTOSA-SERRANO, J.A.; SÁNCHEZ-ORTEGA, J.L.; MOYA-SOLERA, J.; MARTINEZ-LAGE J.F.; PÉREZ-FLORES D. Postoperative analgesia with epidural methadone in patients operated for hernia of the lumbar disc. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. V. 44, p. 182 – 185, 1997.

KAMERLING, S.G.; WECKMAN, T.J.; DeQUICK, D.J.; TOBIN, T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. *Journal of Pharmacological Methods*, v. 13, p. 267 – 274, 1985.

KAMERLING, S.G.; WOOD, T.; DeQUICK, D.J.; WECKMAN, T.J.; TAI, C.; BLAKE, J.W.; TOBIN, T. Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. *Equine Veterinary Journal*, v. 21, p. 4 – 12, 1989.

KNOBLOCH, M.; PORTIER, C.J.; LEVIONNOIS, O.L.; THEURILLAT, R.; THORMANN, W.; SPADAVECCHIA, C.; MEVISSSEN A, M. Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamine in ponies under target-controlled drug infusion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 216, p. 373 –386, 2006.

LANKVELD, D.P.K.; DRIESSEN, B.; SOMA, L.R.; MOATE, P.J.; RUDY, J.; UBOH, C.E.; VAN DIJK, P.; HELLEBREKERS, L.J. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 29, p. 477 – 488, 2006.

LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.33, p.128 – 136, 2006.

LEMKE, K.A.; Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Canadian Veterinary Journal*, v. 45, p. 405 – 413, 2004.

MAIANTE, A.A.; TEIXEIRA NETO, F.J.; BEIER, S.L.; CORRENTE, J.E.; PEDROSO, C.E.B.P. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 32, n. 4, p. 317 – 328, 2008.

MARUCIO, R.L.; LUNA, S.P. L.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MINTO, B.W.; HATSCHBACH, E. Postoperative analgesic effects of epidural administration of neostigmine alone or in combination with morphine in ovariohysterectomized dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, n. 7, p. 854 – 860, 2008.

MENIGAUX, C.; FLETCHER, D.; DUPONT, X.; GUIGNARD, B.; GUIRIMAND, F.; CHAUVIN, M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia Analgesia*. V. 90, p. 129 – 135, 2000.

MERCADANTE, S.; CASUCCIO, A.; CALDERONE, L. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 22, p. 5229-5234, 2005.

MONTEIRO, E.R.; FIGUEROA, C.D.N.; CHOMA, J.C.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C.M. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. v. 35, p. 519 – 527, 2008.

MONTEIRO, E.R.; RODRIGUES JUNIOR, A.; ASSIS, H.M.Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J.G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 36, p. 25 – 33, 2009.

MUIR III, W.W. Anaesthesia and pain management. *Equine Veterinary Education*, v. 10, p. 335 – 340, 1998.

MUIR III, W.W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR, J.S; MUIR III, W. W. *Manual de Controle da dor em medicina veterinária*. 2. ed. São Paulo, Med Vet, 2009. Cap. 2, p. 13 – 41.

NATALINI, C.C.; ROBINSON, E.P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol and U50488 in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 61, n. 12, p. 1579 – 1586, 2000.

NATALINI, C.C.; LINARDI R.L. Analgesic effects of epidural administration of hydromorphone in horses. *American Journal of Veterinary Medicine*, v. 67, n.1, p. 11 – 15, 2006.

NATALINI, C.C.; LINARDI, R.L.; POLYDORO, A.S. Subarachnoidally administered hyperbaric morphine, buprenorphine, methadone, and 10% Dextrose on cardiopulmonary function and behavior in horses. *Ciência Rural*, v.36, n.5, p.1444-1449, 2006.

NIKOLAJSEN, L.; GOTTRUP, H.; KRISTENSEN, A.G.D.; JENSEN, T.S. Memantine (a N-methyl-d-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesthesia and Analgesia* v. 91, p. 960 – 966, 2000.

OLBRICH, V.H.; MOSING, M. A comparison of the Analgesic effects of Caudal Epidural Methadone and Lidocaine in the Horse. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 30, p. 156 – 164, 2003.

OLESKOVICZ, N. *Injeção epidural de cetamina ou cetamina levógira no controle da dor pós-incisional, em equinos*. 2001. 61 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2001.

OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.M.; FARIAS, A. Preemptive effects of epidural s (+) - ketamine or ketamine in the horse's postincisional pain. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 41, n. 1, p. 24 – 32, 2006.

PETERBAUER, C.; LARENZA, P.M.; KNOBLOCH, M.; THEURILLAT, R.; THORMANN, W.; MEVISSSEN, M.; SPADAVECCHIA, C. Effects of a low dose infusion of racemic and S-ketamine on the nociceptive withdrawal reflex in standing ponies. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.35, p.414 – 423, 2008.

RÉDUA, M.A.; *Efeito da cetamina injetada por via epidural na hiperalgesia pós-incisional em equinos*. 2000. 51 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.

RÉDUA, M.A.; VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; BALESTRERO, L.T. The Pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 29, p. 200 – 206, 2002.

SHAFFRAN, N. Pain Management: The veterinary technician's perspective. *Veterinary Clinics of Small Animals*, v. 38, p. 1415 – 1428, 2008.

SIMONI, R.F.; CANGIANI, L.M.; PEREIRA, A.M.S.A.; ABREU, M.P.; CANGIANI, L.H.; ZEMI, G. Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl. *Revista Brasileira de Anestesiologia* v.59, n.4, p. 421 – 430, 2009.

SKARDA, R.T.; MUIR III, W.W. Analgesic, hemodynamic and respiratory effects of caudal epidurally administered ropivacaine hydrochloride in mares. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 28, p. 61 – 74, 2001.

SYSEL, A.M.; PLEASANT R.S.; JACOBSON, J.D.; MOLL, H.D.; MODRANSKY, P.D.; WARNICK, L.D.; SPONENBERG, D.P.; EYRE P. Efficacy of an epidural combination of morphine and detomidine in alleviating experimentally induced hindlimb lameness in horses. *Veterinary Surgery*, v. 25, p. 511 – 518, 1996.

VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em cães. *Ciência Rural*, v. 32, n. 2, p. 347 – 355, 2002.

WAGNER, A.E. Opioides. In: GAYNOR, J.S; MUIR III, W.W. *Manual de Controle da dor em medicina veterinária*. 2 ed. São Paulo, Med Vet, 2009. Cap 9, p. 163 – 182.

## CAPÍTULO II

### EFEITOS SISTÊMICOS DA INJEÇÃO EPIDURAL DE METADONA OU CETAMINA EM EQUINOS: ESTUDO COMPARATIVO.

#### RESUMO

O estudo teve como objetivo a avaliação e comparação dos efeitos sistêmicos da metadona e da cetamina, ambas administradas por via epidural em equinos. Quinze cavalos sem raça definida, sendo 10 fêmeas e 5 machos, com idades variando de 4 a 10 anos e com massas de  $287 \pm 37$ kg, foram aleatoriamente distribuídos em três grupos de cinco animais cada. Os animais receberam por via epidural metadona ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), cetamina ( $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou solução de NaCl 0,9% (solução salina). Nos três grupos o volume total (VT) da injeção foi completado com solução salina e calculado segundo a fórmula:  $VT = 3,4\text{mL} + (\text{peso kg} \times 0,013)$ . A frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS) foram aferidas no tempo menos 60 (T-60, uma hora antes da injeção), tempo zero (T0, imediatamente antes da injeção) e aos 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 360, 480, 600, 720, 1080 e 1440 minutos após a injeção. O observador não estava ciente do fármaco administrado. Os dados obtidos pela mensuração das variáveis foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando  $p \leq 0,05$ . Os três grupos apresentaram aumento significativo na temperatura do T210 ao T720 em relação ao T0. Não houve diferenças significativas entre os grupos e nem nas outras variáveis avaliadas. A metadona foi considerada segura para administração epidural em equinos na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , não apresentando efeitos adversos quando comparada à cetamina pela mesma via.

**Palavras-chave:** Opioide, extradural, metadona, cetamina, cavalos, efeitos sistêmicos

## ABSTRACT

The study aimed to evaluate the systemic effects of methadone compared to ketamine, both administered via epidural injection in horses. Fifteen mixed breed horses, ten female and five male, aged 4 to 10 years old and weighting  $287 \pm 37\text{kg}$  were randomly assigned to three groups of five animals each. The animals received, via epidural injection, either methadone ( $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), ketamine ( $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) or 0.9%NaCl solution. In all groups, total volume (TV) was completed with 0.9% NaCl solution and calculated using the following formula:  $\text{TV} = 3.4\text{mL} + (\text{body weight in kg} \times 0.013)$ . Heart rate (HR), respiratory rate (RR), rectal temperature (RT) and systolic arterial pressure (SAP) were assessed at time minus 60 (T-60) that was one hour before the epidural injection, time zero (T0) that was immediately before the injection, and then at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 360, 480, 600, 720, 1080 and 1440 minutes after the injection. The observer was unaware of the drug being administered. The data were statistically analyzed, and the differences were considered significant when  $p \leq 0.05$ . The three groups presented significant higher values of RT when compared to T0 between T210 and T720. There were no significant differences among the groups or in the other variables evaluated. Methadone was considered safe for epidural administration in horses ( $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), presenting no significant side effects when compared to ketamine by the same route.

**Keywords** Opioid, extradural, methadone, ketamine, horses, systemic effects.

## INTRODUÇÃO

A metadona é um opioide sintético, agonista  $\mu$  e antagonista dos receptores NMDA descoberto durante a segunda guerra mundial na Alemanha. Inicialmente utilizada na medicina humana por suas propriedades analgésicas, logo caiu em desuso por conta dos efeitos colaterais que provocou em alguns pacientes devido à sua inexperiência com o fármaco (GARRIDO; TROCONÍZ, 1999; GALLAGHER, 2009). Os possíveis efeitos adversos da metadona são os típicos da maioria dos opioides, incluindo tontura, vômitos, constipação, prurido e náuseas. Sinais de overdose incluem respiração superficial, sonolência, fadiga extrema e desorientação (ANDREWS et al., 2009).

A metadona possui algumas características farmacocinéticas incomuns que contribuem para intoxicação acidental. Sua meia vida de eliminação é extremamente superior ao seu efeito analgésico, o que acaba por tornar necessárias múltiplas doses diárias em casos de dor crônica e leva ao acúmulo do fármaco no organismo. Outro fator é a via de metabolização hepática, comum a muitos outros fármacos de uso rotineiro, resultando no aumento de sua permanência na circulação em caso de uso concomitante, além da alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (ANDREWS et al., 2009).

Nos anos 60, começou a ser empregada na prevenção da síndrome da abstinência após interrupção abrupta da administração contínua de opioides em determinados pacientes. Somente no final dos anos 80 é que suas propriedades analgésicas começaram a ser devidamente exploradas, primariamente no tratamento dores crônicas, intratáveis, ou resistentes a opioides. Pacientes com dores oncológicas, dores crônicas não-oncológicas e em pós-operatório de cirurgias ortopédicas foram os principais alvos do uso da metadona (GARRIDO; TROCONÍZ, 1999; GALLAGHER, 2009).

Na veterinária, alguns estudos já foram conduzidos para a avaliação de efeitos hemodinâmicos e cardiorrespiratórios da metadona em algumas espécies. Em trabalho conduzido em gatas, utilizando-se a metadona associada à acepromazina por via intramuscular na medicação pré-anestésica (MPA), não houve

alterações significativas nos parâmetros cardiorrespiratórios (MANFRINATE et al., 2009). Em estudo anterior conduzido por Stanley et al. (1980), com metadona por infusão intravenosa (IV) em cães também não registrou grandes alterações nos parâmetros cardiovasculares e respiratórios, considerando o fármaco seguro para administração na espécie. Ambos os estudos foram realizados com animais sob anestesia geral. Já Maiante et al. (2008) ao comparar a morfina e metadona IV em cães conscientes, descreveram maior depressão cardiovascular induzida pela metadona. No entanto, quando administrada por via epidural (EP) em cães, comparada à administração por via intravenosa, promoveu maior estabilidade cardiorrespiratória (LEIBETSEDER, 2006). Em estudo com administração epidural de metadona em equinos conscientes, não houve alterações comportamentais e a analgesia promovida foi satisfatória (OLBRICH; MOSING, 2003). Outro estudo conduzido na espécie eqüina com administração subaracnóidea de metadona, morfina e buprenorfina, os autores não verificaram alterações significativas nas variáveis cardiopulmonares nem tampouco efeitos comportamentais (NATALINI et al., 2006).

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da injeção epidural de metadona ou cetamina sobre as variáveis fisiológicas de equinos conscientes.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **1. Animais**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal da Universidade de Brasília sob protocolo de número 100236/2009. Foram utilizados quinze equinos adultos hígidos, sem raça definida, provenientes do Setor de Apreensão de Animais da Secretaria de Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Distrito Federal (SEAPA/DF). Destes, dez eram fêmeas e cinco machos, com idades variando de 4 a 10 anos e com massas de  $287 \pm 37$ kg. Os animais foram submetidos a exame físico, hemograma e exames de bioquímica sérica (enzimas hepáticas e renais) para a verificação de seu estado de higidez, antes de sua inclusão no estudo. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de cinco animais cada,

denominados grupo cetamina (C), grupo metadona (M) e grupo controle (S).

## 2. Delineamento experimental

O delineamento experimental foi em estudo de caráter cego, sendo os animais sempre avaliados pelo mesmo observador.

No dia precedente ao início do experimento foi realizada tricotomia de aproximadamente 10 cm na região sacrococcígea. No dia do experimento, o animal foi conduzido ao tronco de contenção onde realizou-se o exame clínico inicial, aferindo-se os parâmetros basais de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS) correspondendo ao tempo menos 60 (T-60).

A FC foi aferida por meio de auscultação cardíaca com estetoscópio, sendo expressa em batimentos por minuto. A  $f$  foi avaliada pela observação dos movimentos do tórax sendo expressa em movimentos por minuto. A TR foi medida por meio de termômetro digital, e registrada em graus Célsius ( $^{\circ}\text{C}$ ). A PAS foi mensurada pelo método não invasivo utilizando-se doppler vascular (DV10 – Microem produtos médicos Ltda. – Ribeirão Preto, SP) e manômetro aneróide, e expressas em milímetros de mercúrio (mmHg). O sensor ultrassônico foi posicionado sobre a artéria coccígea média e o manguito, com dimensões de acordo com o diâmetro da cauda, foi colocado em posição proximal ao sensor.

O primeiro espaço intercoccígeo (Co1- Co2) foi localizado por meio da manipulação da cauda dorsal e ventralmente com palpação concomitante da depressão formada entre as vértebras. Na área a ser puncionada realizou-se antissepsia com Polivinil Pirrolidona Iodo (PVPI) e álcool iodado e botão anestésico com 2,0 mL de cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (Xylestesin 2%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP).

A punção do espaço epidural foi realizada com auxílio de um mandril de cateter intravascular 18G (Medex Medical Limited – England, UK) e o correto posicionamento da agulha foi confirmado pelo teste da gota pendente e pela ausência de resistência à injeção. Todas as injeções foram realizadas em um período de um minuto independente do volume final calculado.

O grupo C recebeu cetamina (Ketamina Agener 10% - laboratório Agener União – São Paulo, SP) na dose de  $1,0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , o grupo M recebeu metadona

(Mythedom 10mg/mL – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP) na dose de  $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  e o grupo S recebeu solução de NaCl 0,9% (solução salina). Nos três grupos o volume total foi completado com solução salina, calculado segundo a fórmula  $3,4\text{ mL} + (\text{peso kg} \times 0,013)$  (SEGURA et al., 1998).

Após a injeção epidural, todos os parâmetros foram aferidos seguindo a mesma metodologia descrita no exame basal a cada 15 minutos na primeira hora, a cada 30 minutos nas próximas 3 horas, a cada 2 horas nas 8 horas subsequentes e depois aos 1080 e 1440 minutos (respectivamente 18 e 24 horas) após as injeções. Quaisquer outras alterações comportamentais observadas ou eventos ocorridos a qualquer momento foram registrados na ficha de acompanhamento.

Após a primeira hora de avaliação, os animais passavam a receber feno no tronco de contenção. Quando os intervalos de avaliação passavam a ser de duas horas, os animais eram colocados nas baias com água e capim (tiphton) à vontade e eram conduzidos ao tronco somente nos tempos das aferições. Porém, os animais eram constantemente observados para o registro de possíveis alterações comportamentais.

Após serem utilizados, os animais foram devolvidos ao setor de apreensão de animais da SEAPA/DF para serem encaminhados à adoção.

### 3. Análise estatística

Os dados obtidos pela mensuração das variáveis foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando  $p \leq 0,05$ . Na detecção de diferenças entre grupos, utilizou-se análise de variância unidirecional, seguida de teste de comparação de médias de Tukey para os dados com distribuição normal. Dentro dos diferentes grupos, para a comparação entre momentos ao longo do tempo, empregou-se a análise de variância unidirecional para medidas repetidas seguida de teste de comparação de médias de Tukey, quando os dados tinham distribuição normal. O programa estatístico utilizado foi o Graphpad Instat versão 3.0, GraphPad Software Inc., USA.

## RESULTADOS

Não houve diferenças significativas na FC (Tabela 1 e Figura 1),  $f$  (Tabela 1 e Figura 2) e PAS (Tabela 1 e Figura 3) dentro dos grupos ou entre os grupos. Em relação à TR (Tabela 1 e Figura 4), os três grupos apresentaram aumento significativo em relação ao T0. No grupo S, a temperatura corpórea dos animais foi mais elevada em relação ao T0 do T210 ao T720 enquanto que no grupo C, as diferenças para T0 foram observadas em T210 e entre T360 e T600. No grupo M, as médias foram mais altas do T240 ao T720. Não houve diferenças significativas na TR entre os grupos.

Dos cinco animais do grupo C, quatro apresentaram ataxia sendo que em dois destes a incoordenação foi pronunciada e acompanhada por muita agitação e desconforto. Nos animais que apresentaram ataxia leve, esta se iniciou logo após a injeção epidural e durou cerca de dez minutos. Nos animais que apresentaram ataxia severa, esta teve início cerca de dez minutos após a injeção e durou aproximadamente 50 minutos. Nos grupos M e S não foram observadas quaisquer alterações de ambulação ou propriocepção.

Os resultados de um dos animais do grupo C foram excluídos da análise estatística. Este animal apresentou febre e cólica leve no final do dia, de modo que não seria possível avaliar se as alterações nas variáveis fisiológicas foram oriundas do fármaco administrado ou da condição que o paciente estava desenvolvendo. Os animais dos outros grupos não apresentaram quaisquer alterações comportamentais ao longo de todo o experimento.

Tabela 1. Dados de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS) em equinos submetidos à injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9%, representados por médias e seus respectivos desvios padrão.

Grupo/Tempo	T-60	T0	T15	T30	T45	T60	T90	T120	T150	T180	T210	T240	T360	T480	T600	T720	T1080	T1440
<b>FC</b>																		
Controle	34 ±6,69	38 ±10,30	36 ± 7,82	38 ±9,49	36 ±8,65	37 ± 9,65	40 ±12,72	38 ±9,32	39 ±9,44	38 ±9,34	41 ±10,71	39 ±8,32	40 ±9,27	42 ±10,92	43 ±5,93	41 ±7,01	37 ±7,95	36 ±8,56
Cetamina	36 ±7,72	38 ±12,04	47 ±21,44	43 ±12,27	42 ±9,66	42 ±12,33	43 ±10,89	43 ±8,41	44 ±13,10	43 ±11,60	43 ±10,00	41 ±8,41	43 ±11,49	42 ±9,09	38 ±9,09	38 ±7,83	38 ±8,54	40 ±3,27
Metadona	39 ±6,84	46 ±5,83	42 ±7,48	43 ±8,17	40 ±5,55	41 ±8,32	43 ±7,82	42 ±5,76	43 ±8,53	44 ±5,22	45 ±8,17	42 ±3,03	46 ±9,10	44 ±6,78	42 ±7,87	38 ±5,76	38 ±8,56	42 ±3,85
<b><i>f</i></b>																		
Controle	12 ±4,10	12 ± 3,29	14 ±3,29	13 ±3,63	14 ±3,29	14 ±3,16	19 ±9,55	18 ±7,80	24 ±12,36	18 ±5,18	21 ±5,40	23 ±10,06	24 ±7,54	18 ±4,24	15 ±3,03	14 ±5,10	10 ±2,86	12 ±2,61
Cetamina	14 ±8,00	14 ±5,42	20 ±9,52	17 ±7,39	17 ±4,43	17 ±6,22	17 ±3,40	18 ±5,51	19 ±4,16	21 ±10,63	22 ±5,97	24 ±11,82	29 ±5,77	24 ±6,73	19 ±4,76	19 ±6,61	16 ±5,74	19 ±10,00
Metadona	16 ±2,97	21 ± 2,68	20 ±3,74	19 ±3,63	18 ±2,19	21 ± 5,02	21 ±3,63	21 ±3,03	20 ±2,45	25 ±5,40	26 ±3,29	25 ±7,56	27 ±6,72	22 ±8,49	21 ±8,20	15 ±3,63	14 ±4,77	17 ± 5,22
<b>TR</b>																		
Controle	37,1 ±0,65	37,0 ±0,66	37,3 ±0,77	37,2 ± 0,69	37,4 ±0,69	37,2 ±0,62	37,2 ±0,69	37,5 ±0,58	37,6 ±0,57	37,5 ±0,76	37,8* ±0,66	37,7* ±0,60	37,8* ±0,65	38,1* ±0,53	38,0* ±0,43	38,0* ±0,40	37,5 ±0,44	37,4 ±0,45
Cetamina	36,8 ±0,69	36,7 ±0,51	36,8 ±0,44	36,8 ±0,26	36,8 ±0,10	37,0 ±0,42	37,2 ±0,38	37,2 ±0,47	37,5 ±0,32	37,6 ±0,37	37,8* ±0,49	37,7 ±0,50	37,9* ±0,43	38,0* ±0,50	37,8* ±0,83	37,7 ±0,51	37,3 ±0,30	37,3 ±0,51
Metadona	37,2 ±0,44	37,3 ±0,47	37,4 ±0,45	37,5 ±0,35	37,5 ±0,38	37,4 ±0,27	37,6 ±0,29	37,6 ±0,24	37,5 ±0,16	37,8 ±0,29	37,7 ±0,30	38,0* ±0,18	38,0* ±0,30	38,1* ±0,34	38,0* ±0,30	37,9* ±0,36	37,6 ±0,42	37,2 ±0,22
<b>PAS</b>																		
Controle	107 ±2,22	115 ±11,12	125 ±17,80	115 ±9,50	118 ±11,79	119 ±8,06	123 ±18,54	124 ±10,83	124 ±16,57	126 ±13,70	121 ±6,50	126 ±15,66	119 ±13,61	122 ±13,00	118 ±7,68	119 ±11,28	113 ±9,57	114 ±16,74
Cetamina	118 ±17,21	117 ±25,24	128 ±31,05	146 ±38,31	137 ±49,57	138 ±37,47	129 ±19,86	127 ±16,65	135 ±31,07	137 ±30,55	127 ±18,58	131 ±28,10	123 ±27,87	133 ±32,15	132 ±37,07	133 ±41,97	126 ±16,37	117 ±24,11
Metadona	136 ±25,51	134 ±18,41	140 ±14,53	135 ±13,70	142 ±20,30	140 ±16,13	143 ±13,05	132 ±17,11	137 ±28,21	133 ±29,81	129 ±19,89	138 ±29,20	125 ±17,61	127 ±16,30	123 ±8,72	125 ±5,26	124 ±13,77	125 ±19,15

\*Significativamente diferente do T0 teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2010.

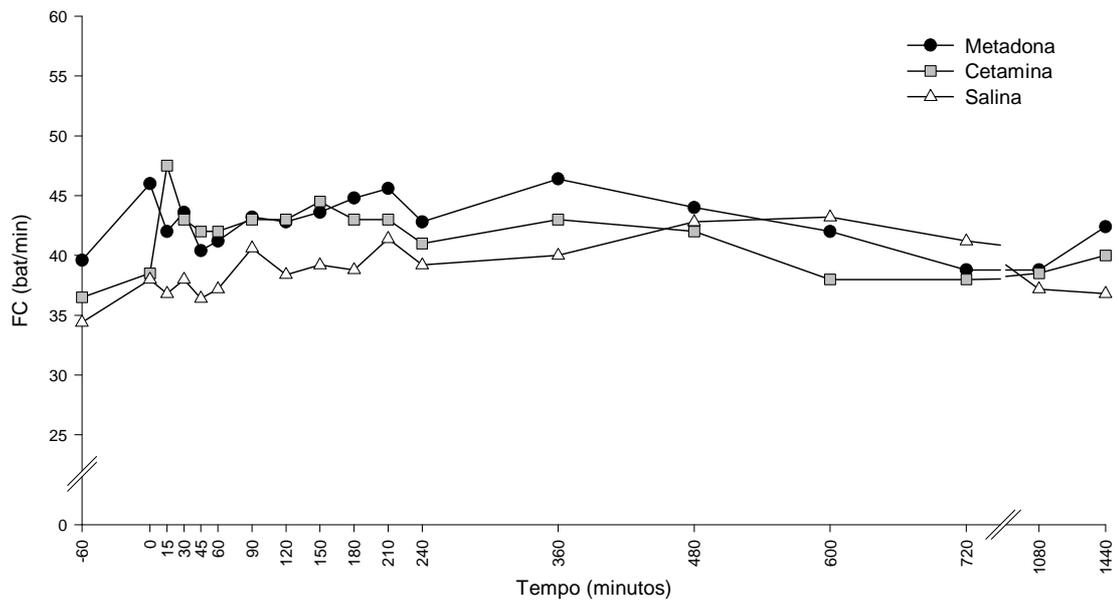


Figura 1 – Variações das médias de frequência cardíaca (FC) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em equinos. Brasília, DF, 2009.

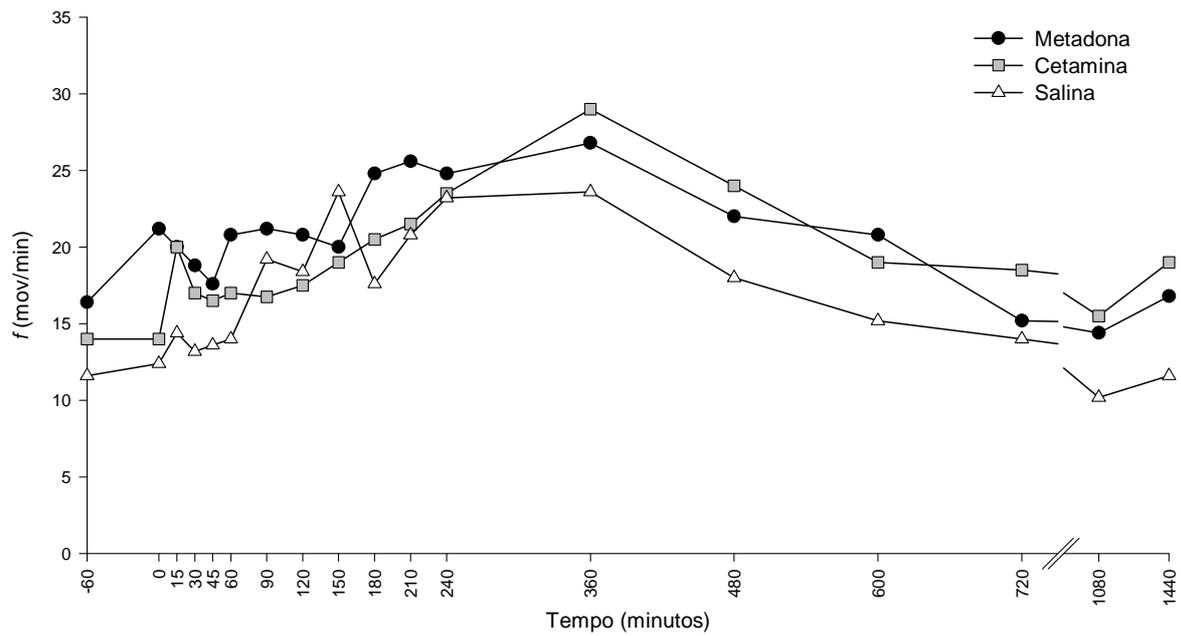


Figura 2 – Variações das médias de freqüência respiratória ( $f$ ) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em equinos. Brasília, DF, 2009.

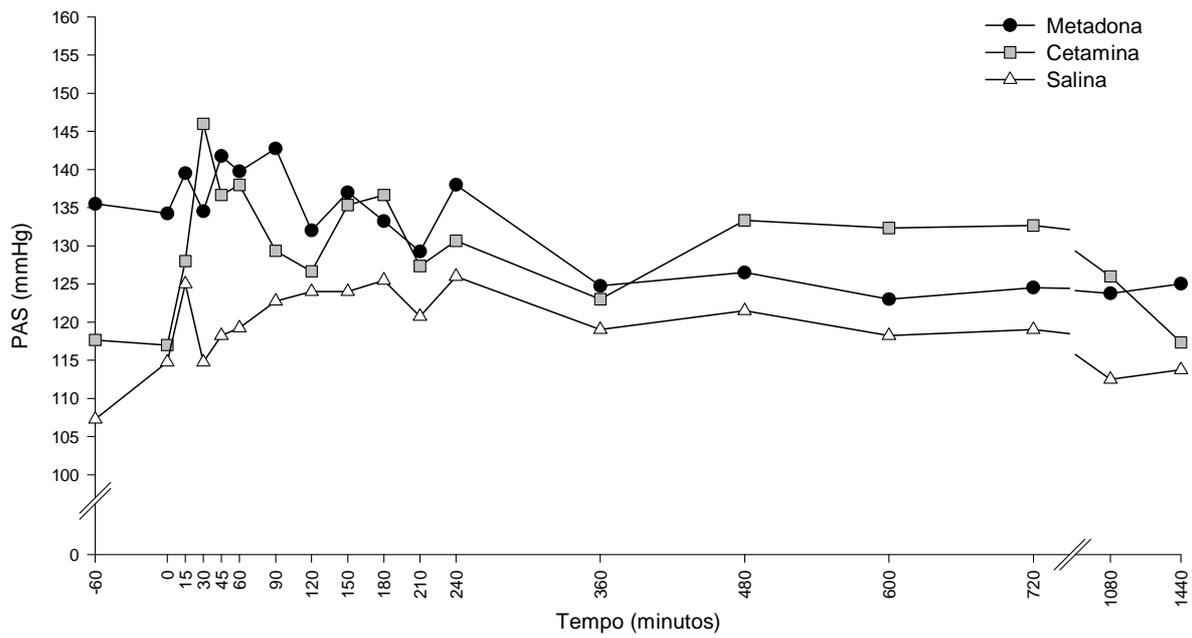


Figura 3 – Variações das médias de pressão arterial sistólica (PAS) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em equinos. Brasília, DF, 2009.

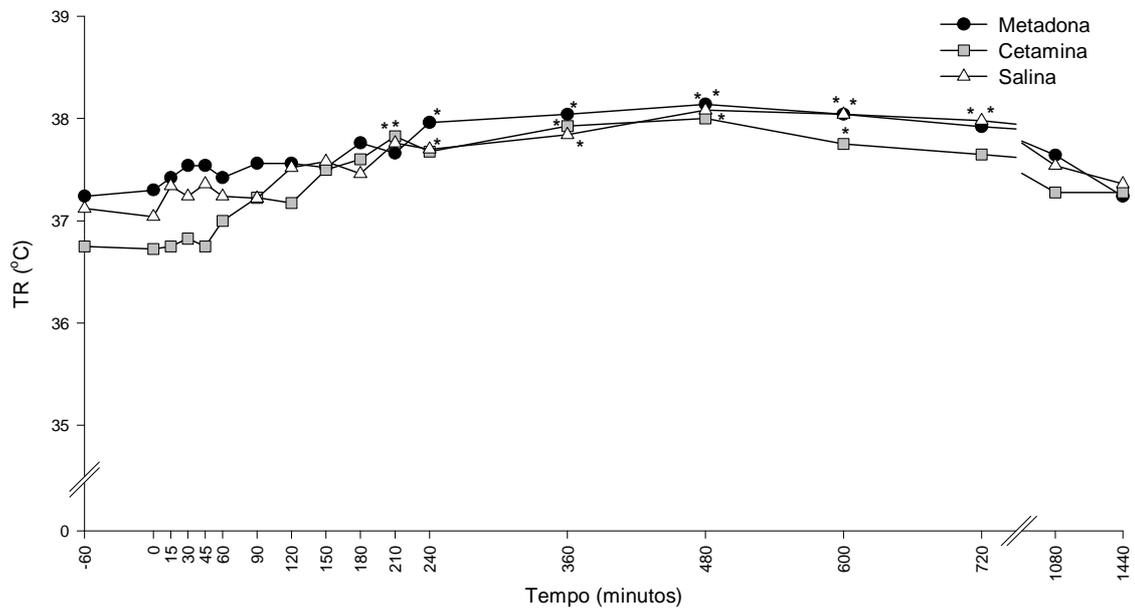


Figura 4 – Variações das médias de temperatura retal (TR) antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina) em equinos. \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, a metadona por via epidural em equinos mostrou grande estabilidade cardiovascular, não promovendo alterações significativas nas variáveis aferidas. O único parâmetro que sofreu alterações significativas em relação ao T0 foi a TR, porém todos os grupos apresentaram o mesmo padrão, ou seja, elevação da temperatura corpórea entre os tempos 210 e 720 minutos. Os opioides deprimem o centro termorregulador, fazendo com que a temperatura corpórea seja influenciada pela temperatura ambiente (BIAZZOTTO et al., 2006; FREITAS et al., 2008; CAMPOS et al., 2009). Quando há depressão central induzida por anestésicos este efeito é ainda mais evidente. Os trabalhos realizados com o uso de opioides em animais submetidos à anestesia geral, portanto, apresentam alterações mais pronunciadas em FC,  $f$ , TR e PAS devido ao sinergismo dos opioides com os anestésicos gerais. Este experimento foi realizado sempre no mesmo horário do dia para que as condições climáticas fossem similares para todos os grupos. Como os animais começavam a ser manipulados por volta das seis horas da manhã, os primeiros tempos de avaliação (T-60 e T0) ocorriam em temperaturas ambientais mais amenas. Deste modo, o T210 correspondia geralmente ao meio dia, horário em que a temperatura ambiente estava bastante elevada e momento no qual a diferença da temperatura corpórea começava a tornar-se significativa. Outro fator relacionado às alterações na temperatura corpórea é o ciclo circadiano, que define variações de temperatura e outros fenômenos como secreção de cortisol e catecolaminas de acordo com a luminosidade (GEIB, et al., 2003). Como todos os grupos seguiram o mesmo padrão de variação de temperatura, sem diferenças entre os grupos, acreditamos que os fatores ambientais e circadianos, e não o efeito do opioide, expliquem as diferenças observadas nesta variável. Oleskovicz (2001) em estudo com administração de cetamina via epidural em equinos, mostrou resultados similares aos obtidos no nosso trabalho, pois embora as diferenças da TR não tenham sido significativas, houve um aumento da temperatura em todos os grupos (incluindo o grupo controle que recebeu solução NaCl 0,9%) por volta dos 210 minutos após a injeção. Tal aumento perdurou até o fim do experimento já que no ensaio citado as avaliações foram realizadas até 480 minutos após a injeção. No estudo de Oleskovicz (2001), o horário para o início do experimento também foi

padronizado afim de evitar influências circadianas.

Natalini et al. (2006) estudaram os efeitos cardiopulmonares e comportamentais da morfina, buprenorfina e metadona administradas via subaracnoidea em equinos conscientes. Foi utilizada neste estudo metadona hiperbárica na dose de  $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$  e observou-se depressão mínima e não significativa da FC,  $f$  e PAS. Estes autores também não observaram ataxia ou quaisquer alterações comportamentais após a administração de nenhum dos opioides.

Monteiro et al. (2008) avaliaram os efeitos analgésicos e sistêmicos da administração epidural de metadona ou neostigmine associada à lidocaína em cães, não observando alterações da pressão arterial ou frequência respiratória em nenhum dos grupos, mas uma leve diminuição da frequência cardíaca no grupo metadona, na dose de  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Os dados obtidos por estes autores em relação à PAS e  $f$  corroboram os dados encontrados em nosso estudo. Porém, os dados de Monteiro et al. (2008) em relação à FC discordam dos aferidos neste estudo, uma vez que não obtivemos alterações significativas de FC. Tal discrepância provavelmente se deve ao fato de que a dose utilizada por Monteiro et al. (2008) foi três vezes maior que a utilizada em nosso experimento. Leibetseder et al. (2006), compararam o uso da metadona por via intravenosa e epidural ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) em cães anestesiados e reportaram poucas alterações nos parâmetros aferidos. A frequência cardíaca manteve-se mais alta no grupo que recebeu o fármaco via epidural do que no que recebeu via intravenosa, e os pesquisadores observaram ainda a parada respiratória nos animais que receberam a metadona IV, que precisaram ser submetidos à ventilação controlada. A depressão respiratória induzida por opioides é dose-dependente e também via-dependente (LEIBESTEDER et al., 2006), o que pode explicar ausência de efeitos respiratórios em nosso estudo, diferentemente do que Leibetseder et al. (2006) observaram. Manfrinate et al. (2009) administraram metadona ( $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou morfina associadas à acepromazina via intramuscular em gatas como MPA. Não houve alterações significativas nos parâmetros T, FC,  $f$  e PAS comparando os parâmetros basais com o momento 15 minutos após a MPA em ambos os grupos, período no qual os animais estavam conscientes.

A ocorrência de ataxia após uso epidural da cetamina observada neste trabalho também foi relatada em outros estudos (HAMILTON et al., 2005; OLESKOVICZ et al., 2006) embora alguns autores não tenham observado este

efeito (RÉDUA et al., 2002). A cetamina promove bloqueio motor (DUQUE, 2001) devido à uma ação do tipo anestésico local de seu isômero S(+), resultante do seu antagonismo aos receptores NMDA, que ocasiona a redução do influxo dos canais de sódio diminuindo a despolarização dos neurônios (OLESKOVICZ, 2001), fenômeno que pode explicar a ocorrência da ataxia.

A utilização de uma dose baixa, por via EP em animais conscientes, ou seja, sem depressão do SNC, justifica o resultado obtido, a ausência de alterações promovidas pela metadona nos parâmetros avaliados.

## **CONCLUSÕES**

A metadona na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  via epidural em equinos mostrou-se segura, pois não apresentou efeitos cardiovasculares significativos ou alterações comportamentais.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Setor de Apreensão de Animais da SEAPA/DF pela cessão dos animais utilizados neste trabalho e pela parceria com o Hospital Veterinário de Grandes Animais da UnB (HVET UnB). Ao HVET UnB pela disponibilização das instalações e material utilizado no estudo. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos e ao Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação (DPP) da Universidade de Brasília e à Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC) pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

ANDREWS, C.M.; KRANTZ, M.J.; WEDAM, E.F.; MARCUSON, M.J.; CAPACCHIONE, J.F.; HAIGNEY, M.C. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: Role of QT prolongation. *Cardiology Journal*, v. 16, n. 3, p. 210 – 217, 2009.

BIAZZOTTO, C.B.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHMIDT, A.P.; AULER JÚNIOR, J.O.C. Hipotermia no Período Peri-Operatório. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 56, n.1, p. 89 – 106, 2006.

CAMPOS, E.M.; SILVA, L.M.C.; ARAÚJO, B.M.; ROCHA, A.N.S.; BONELLI, M.A.; ALMEIDA, T.C.A.C.; CAMARGO, N.I.; TENÓRIO, A.P.M. *Administração peridural de morfina, lidocaína e bupivacaína em cão submetido à correção de ligamento cruzado cranial – Relato de caso*. Trabalho apresentado na IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFRPE, Recife, 2009. Disponível em: [http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/lista\\_area\\_10.htm](http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/lista_area_10.htm). Acesso em 28 mar. 2010.

DUQUE, J.C.; *Efeitos da injeção epidural que cetamina ou cetamina S(+) na dor pós-incisional, em cães*. 2001. 59 f. Dissertação (Mestrado em cirurgia veterinária) – Faculdade de ciências agrárias e veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2001.

FREITAS, G.C.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C.; TAMIOZZO, F.S.; CRUZ, F.S.F.; FESTUGATTO, R.; MAZZANTI, A. Analgesia trans e pós-operatória da morfina ou fentanil por via epidural em cães submetidos à biópsia atlanto-axial. *ARS Veterinária*, v.24, n.2, 103 – 109, 2008.

GALLAGHER, R. Methadone: An Effective, Safe Drug of First Choice for Pain Management in Frail Older Adults *Pain Medicine*, v.10, n.2, p. 319 – 326, 2009.

GARRIDO, M.J, TROCÓNIZ, I.F. Methadone: a review of its

pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 42, p. 61 – 66, 1999.

GEIB, L.T.C.; NETO, A.C.; WAINBERG, R.; NUNES, M.L. Sono e Envelhecimento. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 25, n. 3, p. 453 – 465, 2003.

HAMILTON, S.M.; JOHNSTON S.A.; BROADSTONE, R.V. Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced synovitis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 32, p. 30 – 39, 2005.

LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.33, p.128 – 136, 2006.

MAIANTE, A.A.; TEIXEIRA NETO, F.J.; BEIER, S.L.; CORRENTE, J.E.; PEDROSO, C.E.B.P. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 32, n. 4, p. 317 – 328, 2008.

MANFRINATE, R.; DAHROUG, M.A.A.; FARIAS, D.C.; VASCONCELOS, L.P.S.; WAYHS, N.N.S.; MONZEM, S.; SILVA, E.C.; GALCERAN, J.V.A.; BOGORNI, F.; SOUZA, R.L.; GUIMARÃES, L.D. Efeitos da morfina e da metadona associadas à acepromazina em gatas anestesiadas com propofol e halotano e submetidas à ovariossalpingohisterectomia. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.37, n.3, p. 245-251, 2009.

MONTEIRO, E.R.; DOSSI, R.J.O. ; ANTUNES, A.P.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C.M.; CHOMA, J.C. Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.60, n.6, p.1439 – 1446, 2008.

NATALINI, C.C.; LINARDI, R.L.; POLYDORO, A.S. Subarachnoidally administered hyperbaric morphine, buprenorphine, methadone, and 10% Dextrose on

cardiopulmonary function and behavior in horses. *Ciência Rural*, v.36, n.5, p.1444-1449, 2006.

OLBRICH, V.H.; MOSING, M. A comparison of the Analgesic effects of Caudal Epidural Methadone and Lidocaine in the Horse. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 30, p. 156 – 164, 2003.

OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de cetamina ou cetamina levógira no controle da dor pós-incisional, em equinos. 2001. 61 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2001.

OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.M.; FARIAS, A. Preemptive effects of epidural s (+) - ketamine or ketamine in the horse's postincisional pain. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 41, n. 1, p. 24 – 32, 2006.

RÉDUA, M.A.; VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; BALESTRERO, L.T. The Pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von frey filaments. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 29, p. 200 – 206, 2002.

SEGURA, I.G.; ROSSI, R.; SANTOS, M.; SAN-ROMAN, J.L.; TENDILLO, F.J.; Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Veterinary Surgery*, v. 27, n. 4, p. 384 – 391, 1998.

STANLEY, T.H.; LIU, W.S.; WEBSTER, L.R.; JOHANSEN, R.K. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Canadian Anaesthesia Society Journal*, v. 27, n. 1, p. 52 – 57, 1980.

### CAPÍTULO III

## AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA METADONA EPIDURAL E SUA COMPARAÇÃO À CETAMINA EPIDURAL NO CONTROLE DA DOR PÓS-INCISIONAL EM EQUINOS

### RESUMO

Este estudo teve como objetivo a avaliação dos efeitos analgésicos da metadona comparada à cetamina, ambas administradas por via epidural em equinos. Quinze equinos hígidos, sem raça definida, dez fêmeas e cinco machos, com idades variando de 4 a 10 anos e massas de  $287 \pm 37$ kg, foram aleatoriamente distribuídos em três grupos de cinco animais cada. Foi realizada uma anestesia infiltrativa local com 6,0mL de lidocaína a 2%, seguida de incisão de 10 cm de comprimento atingindo pele e tecido subcutâneo na região caudal da coxa direita de cada animal. Uma hora depois, os equinos receberam, via epidural, metadona ( $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), cetamina ( $1,0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) ou solução de NaCl 0,9% (salina). Nos três grupos, o volume total (VT) foi completado com solução salina, e calculado segundo a fórmula descrita por Segura et al. (1998):  $VT = 3,4\text{mL} + (\text{peso em kg} \times 0,013)$ . A sensibilidade cutânea, testada com os filamentos de von Frey foi aferida no T-60 (uma hora antes da injeção), no T0 (imediatamente antes da injeção epidural) e aos 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 360, 480, 600, 720, 1080 e 1440 minutos após o T0. O estudo foi conduzido em caráter cego. Os dados obtidos foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando  $p \leq 0,05$ . A metadona promoveu analgesia com período de latência mais curto (15 minutos versus 45 minutos do grupo cetamina) e analgesia mais intensa e duradoura (até 195 minutos, enquanto no grupo cetamina teve duração de até 135 minutos). Além disso, clinicamente a metadona apresentou efeito analgésico superior ao da cetamina promovendo limiares mais altos em 85,5% dos tempos de avaliação. No grupo cetamina houve alto índice de ataxia. A metadona por via epidural promoveu analgesia satisfatória em equinos, sem efeitos adversos mensuráveis, e deve ser considerada como opção no manejo da dor nesta espécie.

**Palavras-chave** Metadona, analgesia, cavalos, extradural, opioide, cetamina

## ABSTRACT

The study aimed to evaluate the analgesic effects of methadone compared to ketamine, both administered by epidural injection in horses. Fifteen mixed breed healthy horses, ten females and five males, aged 4 to 10 years old and weighting  $287 \pm 37$  kg, were randomly assigned to three groups of five animals each. A skin and subcutaneous tissue incision was performed in the caudal region of right thigh of each animal, after local infiltration with 6.0 mL of 2% lidocaine. One hour later, the animal received, via epidural injection, either methadone ( $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), ketamine ( $1.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) or 0.9% NaCl solution. In all groups, total volume was completed with 0.9% NaCl solution and calculated using the following formula: total volume = 3.4 mL + (weight in kg x 0,013) (Segura et al., 1998). Cutaneous sensibility in both sides (right and left, respectively with and without the incision) was assessed using von Frey filaments at time minus 60 (T-60, one hour before the injection), time zero (T0, immediately before the epidural injection), and then at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 360, 480, 600, 720, 1080 and 1440 minutes after T0. The study was blinded. The data were statistically analyzed, and the differences were considered significant when  $p \leq 0.05$ . Methadone provided analgesia with shorter latency period (15 minutes versus 45 minutes of the ketamine group) and more intense and long lasting analgesia (up to 195 minutes, while in the ketamine group lasted until 135 minutes). Furthermore, methadone showed clinically superior analgesic effect over ketamine, promoting higher thresholds in 85.5% of the evaluation times. In the ketamine group, there was high rate of ataxia. Methadone via epidural injection promoted satisfactory analgesia in horses without measurable adverse effects, and should be considered as an option in the management of pain in this species.

**Keywords** Methadone, analgesia, horses, extradural, opioid, ketamine.

## INTRODUÇÃO

Um dos grandes problemas enfrentados pelos veterinários na clínica de equinos é o manejo da dor. A falta de conhecimento a respeito da fisiopatologia, do comportamento animal relacionado à dor e dos fármacos e técnicas anti-álgicas leva ao tratamento inadequado, o que gera os quadros de dores crônicas e refratárias às terapias analgésicas convencionais (GOODRICH et al., 2002). Desta forma, surge a necessidade da busca por novos fármacos e técnicas analgésicas, sobretudo as relacionadas ao tratamento da hiperalgesia. Visto que nestes casos há grande envolvimento dos receptores do tipo NMDA (MUIR III, 2009), o uso de fármacos que antagonizem seus efeitos mostra-se um método eficaz no tratamento de dores deste tipo.

O fármaco mais comumente utilizado que possui esta característica é a cetamina, um anestésico dissociativo usualmente empregado na indução anestésica de equinos. A cetamina possui a propriedade de promover analgesia em doses subanestésicas, porém, mesmo nestas doses, possui efeitos como ataxia e sedação, o que minimiza sua utilização em animais conscientes (LANKVELD et al., 2006).

A analgesia epidural é uma técnica há muito conhecida e praticada, sendo descrita em equinos desde 1925, com o uso de anestésicos locais (OLBRICH; MOSING, 2003). Diversas outras classes farmacológicas já foram administradas por esta via fim de promover analgesia, tais como agonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos, agentes dissociativos e opioides. Uma das vantagens da analgesia epidural é a utilização de doses bem menores que as necessárias por outras vias, além da ocorrência de poucos efeitos sistêmicos, na maioria dos casos (VALADÃO et al., 2002). Assim sendo, diversos estudos já mostraram que a cetamina promove analgesia epidural quando administrada antes ou após injúria tecidual (RÉDUA et al., 2002; MENIGAUX et al., 2000).

A metadona é um opioide sintético com grande afinidade pelos receptores  $\mu$ , além de exercer antagonismo dos receptores do tipo NMDA, o que além de contribuir para seu efeito analgésico, previne o desenvolvimento de tolerância (MONTEIRO et al., 2009). Além disso, inibe a recaptção de norepinefrina e serotonina, prolongando seus efeitos nas vias modulatórias descendentes

(KUKANICH; BORUM, 2008). É comercializada sob forma de mistura racêmica, mas sua fração R(-) é predominantemente responsável pelos efeitos opioidérgicos, pois possui mais afinidade pelos receptores  $\mu$  do que a fração S+ (KUKANICH; BORUM, 2008; MONTEIRO et al., 2009).

A metadona parece ser 10 vezes mais potente que a morfina nesta espécie (ANDREWS et al., 2009; LI HE et al., 2009). Por via epidural, é geralmente usada em pacientes com dores oncológicas, ou no controle da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cesariana ou cirurgias ortopédicas (OLBRICH; MOSING, 2003).

Na medicina veterinária, a metadona é utilizada primariamente como analgésico ou em associação na medicação pré-anestésica. Alguns estudos foram realizados para avaliação de seus efeitos cardiorrespiratórios e hemodinâmicos (STANLEY et al., 1980; NATALINI et al., 2006; MAIANTE et al., 2008), sedativos (MANFRINATE et al., 2009; MONTEIRO et al., 2009), comportamentais (KUKANICH; BORUM, 2008) e analgésicos (OLBRICH; MOSING, 2003; LEIBETSEDER et al., 2006; MONTEIRO et al., 2008) em cães, gatos e equinos. No entanto, nenhum dos estudos citados avaliou os efeitos analgésicos utilizando modelos algícos de lesão real.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito analgésico da metadona em comparação a cetamina, ambas por via epidural, previamente ao estímulo doloroso em pacientes submetidos a uma incisão cirúrgica, mimetizando uma situação clínica real.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **1. Animais**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal da Universidade de Brasília sob protocolo de número 100236/2009. Foram utilizados quinze equinos adultos, hípidos, dez fêmeas e cinco machos, com idades de 4 a 10 anos e massas de  $287 \pm 37$ kg provenientes do Setor de Apreensão de Animais da Secretaria de Agricultura Pecuária e Abastecimento do Distrito Federal (SEAPA/DF). Os animais

foram submetidos a exame físico, hemograma e exames de bioquímica sérica (enzimas hepáticas e renais) para a verificação de seu estado de higidez, antes de sua inclusão no estudo.

## 2. Preparo dos animais

Os animais foram adaptados a permanecerem por longos períodos no tronco de contenção e à manipulação com os filamentos de von Frey. O teste com os filamentos ocorria no momento da seleção do animal, afim de verificar se haveria alguma resposta aversiva exacerbada que levasse à exclusão o animal do estudo.

No dia precedente ao início do experimento, foi realizada tricotomia em forma de retângulo com dimensões de 30 x 20 cm da região caudal de ambas as coxas dos animais e de área de aproximadamente 10 cm sobre a região sacrococcígea.

A pele tricotomizada da região das coxas foi marcada com tinta branca (corretivo líquido à base de água, BIC Graphic Brasil Ltda. – Cajamar, SP), delimitando-se a linha de incisão (10 cm de comprimento na vertical) e retângulos concêntricos distantes 1, 3 e 5 centímetros da mesma e a cauda foi enfaixada com atadura de crepom (Figura 5).

## 3. Delineamento experimental

Os cavalos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos com mesmo número de indivíduos, sendo que o grupo Cetamina (C) recebeu cetamina (Ketamina Agener 10% - Laboratório Agener União – São Paulo, SP) na dose de  $1,0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , o grupo Metadona (M) recebeu metadona (Mythedom 10mg/mL – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP) na dose de  $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  e o grupo Controle (S) recebeu solução de NaCl 0,9%. Nos três grupos o volume total (VT) foi completado com solução de NaCl 0,9% e calculado segundo a fórmula  $VT = 3,4\text{ mL} + (\text{peso em kg} \times 0,013)$  (SEGURA et al., 1998). O estudo foi conduzido com delineamento em caráter cego, e os animais foram avaliados sempre pelo mesmo observador.



Figura 5 – Ilustração fotográfica da área delimitada para a incisão cirúrgica e posterior avaliação analgésica (a 1, 3 e 5 cm de distância da incisão) na região caudal das coxas de um equino cuja cauda foi enfaixada com atadura de crepom. Brasília, DF, 2009.

Após o preparo do animal, realizou-se o exame inicial, aferindo-se a sensibilidade cutânea, que foi registrada como tempo basal, chamado de tempo menos 60 (T-60). O teste de limiar mecânico com o analgesímetro do tipo von Frey filamentar (Monofilamentos de Semmes Weinstein) (Figura 6) foi realizado na região previamente delimitada da parte posterior de ambas as coxas do animal. O teste consiste na estimulação da área a ser analisada com os diversos filamentos de náilon do aparelho, iniciando-se pelo de menor calibre. O filamento é pressionado perpendicularmente contra a pele do animal por aproximadamente 1,5 segundos até que se dobre (Figura 7). Se o animal não esboçar reação aversiva como escoicear ou afastar-se do estímulo, o teste é considerado negativo, ou seja, o animal não apresenta resposta álgica e passa-se então para o próximo filamento. O teste foi conduzido até o animal reagir ou até que o filamento mais calibroso tivesse sido utilizado. Para fins de registro, o filamento mais calibroso que não gerou qualquer reação do animal foi considerado o limiar nociceptivo. A pressão foi aplicada nos quatro pontos (dorsal, ventral, direito e esquerdo) de cada distância marcada (1, 3 e 5 centímetros). Os filamentos mais fino e mais calibroso utilizados promoviam pressão equivalente a 2,0 e 300,0 gramas respectivamente.

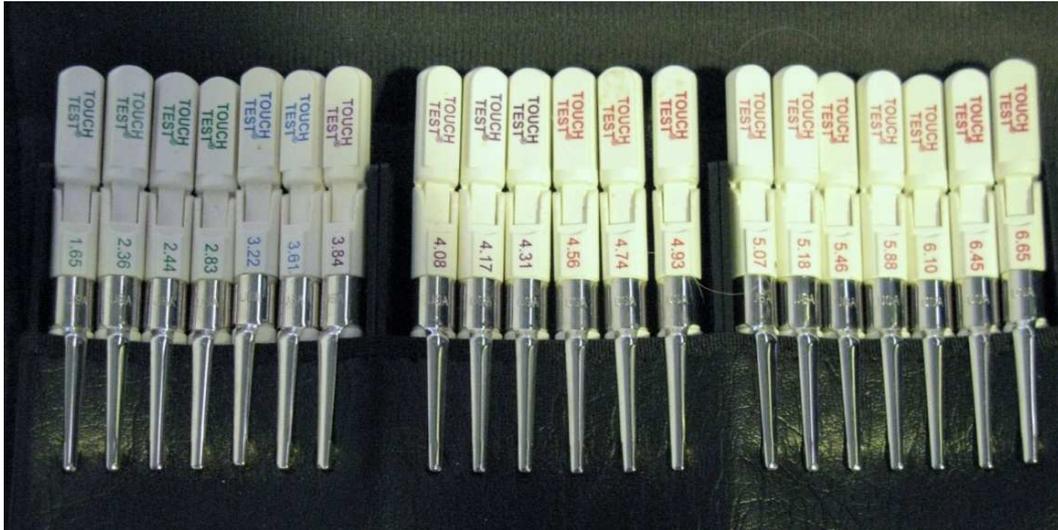


Figura 6 – Ilustração fotográfica do analgesímetro do tipo von Frey mostrando os 20 filamentos. Brasília, DF, 2009.



Figura 7 – Ilustração fotográfica do teste com um filamento de von Frey, a 3 cm da linha de incisão na região posterior da coxa de um cavalo. Brasília, DF, 2009.

Após a aferição da sensibilidade cutânea basal, foi realizada antissepsia da área da incisão na região da coxa direita com polivinil pirrolidona iodo (PVPI) e álcool iodado e anestesia infiltrativa subcutânea em cordão com 6,0 mL de cloridrato de lidocaína a 2,0% sem vasoconstritor (Xylestesin 2% - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP). Após dez minutos foi realizada uma incisão de dez centímetros de comprimento atingindo pele e tecido celular subcutâneo (Figura

8). As incisões não foram suturadas afim de promover uma lesão o mais próximo possível de um ferimento acidental, sem que houvesse interferência da presença de fios e tensão dos mesmos sobre os bordos da ferida.



Figura 8 – Ilustração fotográfica da linha de incisão na parte posterior da coxa direita de um cavalo. Brasília, DF, 2009.

Após a incisão, aguardou-se um período de cerca e 60 minutos para que o efeito analgésico da lidocaína não estivesse mais presente. Neste momento, o teste com o von Frey era repetido em ambos os lados, seguindo a metodologia previamente descrita. Este exame era registrado na ficha de acompanhamento como tempo zero (T0), pois configurava o estado do animal após a injúria e ainda sem ter recebido o analgésico epidural, porém o horário do T0 só era anotado no momento exato da injeção epidural. O teste com os filamentos de von Frey foi realizado em ambos os lados, incisado (lado direito) e controle (lado esquerdo) em todos os tempos de avaliação.

Após a aferição dos parâmetros e do teste com o von Frey, foi realizada a injeção epidural. O primeiro espaço intercoccígeo (Co1- Co2) foi localizado pela manipulação da cauda dorsal e ventralmente com palpação concomitante da depressão formada entre as vértebras. Na área a ser puncionada realizou-se antissepsia com PVPI e álcool iodado e um botão anestésico com 2,0 mL de cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (Xylestesin 2%, Cristália Produtos

Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP). A punção do espaço epidural foi realizada com auxílio de um mandril de cateter intravascular 18G (Medex Medical Limited – England, UK) e o correto posicionamento da agulha foi confirmado através do teste da gota pendente (Figura 9) e pela ausência de resistência à injeção. Todas as injeções eram realizadas em 1 minuto independente do volume final calculado.

Subsequentemente à injeção epidural, o teste era repetido seguindo a mesma metodologia descrita no exame basal a cada 15 minutos na primeira hora, a cada 30 minutos nas próximas 3 horas, a cada 2 horas nas 8 horas subsequentes e posteriormente aos 1080 e 1440 minutos (18 e 24 horas) após a injeção. Quaisquer outras alterações comportamentais observadas ou eventos ocorridos a qualquer momento foram registrados na ficha de acompanhamento.

Após a primeira hora de avaliação, os animais passavam a receber feno no tronco de contenção. Quando os intervalos passavam a ser de duas horas, os animais eram colocados em baias com água e capim à vontade e eram conduzidos ao tronco somente nos tempos das aferições. Durante todo o tempo, porém, os animais eram monitorados para o registro de quaisquer eventos que ocorressem, inclusive enquanto estavam nas baias.

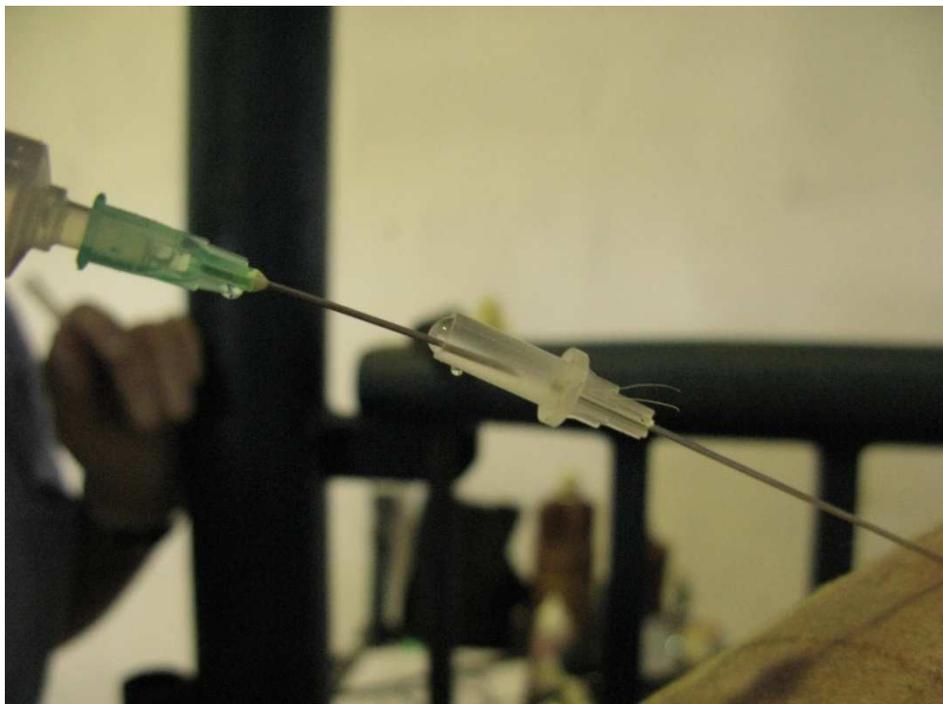


Figura 9 – Ilustração fotográfica do preenchimento da agulha com solução salina para a realização do teste da gota pendente. Brasília, DF, 2009.

Os animais permaneceram no hospital até que houvesse total cicatrização das feridas e em seguida foram devolvidos ao Setor de Apreensão de Animais SEAPA/DF para serem encaminhados à adoção. As incisões eram tratadas diariamente com limpeza com PVPI diluído e aplicação de repelente ao redor. Os animais que apresentaram edema acentuado e resposta álgica exacerbada receberam administração intravenosa de fenilbutazona (Fenilbutazona Injetável Ouro Fino 20% - Ouro Fino Agronegócio – Cravinhos, SP) (na dose de  $4,4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) no dia seguinte ao experimento, logo após a última aferição e curativo.

#### 4. Análise estatística

Os dados obtidos pela mensuração das variáveis foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando  $p \leq 0,05$ . Na detecção de diferenças entre grupos, utilizou-se análise de variância unidirecional, seguida de teste de comparação de médias de Tukey para os dados com distribuição normal. Dentro dos diferentes grupos, para a comparação entre momentos ao longo do tempo, empregou-se a análise de variância unidirecional para medidas repetidas seguida de teste de comparação de médias de Tukey, quando os dados tinham distribuição normal. O programa estatístico utilizado foi o Graphpad Instat versão 3.0, GraphPad Software Inc., USA.

## RESULTADOS

### 1. Avaliação da resposta ao teste com os filamentos de von Frey entre os lados incisado e não incisado

Em todas as distâncias os três grupos apresentaram, no T-60, limiar mecânico igual em ambos os lados. O grupo controle apresentou limiar mecânico inferior no lado incisado em relação ao não incisado do T0 até o T1440 em todas as distâncias.

A 1cm de distância, o grupo metadona (M) apresentou limiar menor no T0 e de T150 a T1440 e o grupo cetamina (C) de T0 a T45 e de T120 a T1440.

A 3cm de distância, o grupo M apresentou limiar inferior no T0 e do T180 a T1440 enquanto o grupo C apresentou esta diferença do T0 ao T30 e de T15- a T1440.

A 5cm, o grupo M mostrou menor limiar no T0 e do T240 ao T1440 enquanto o grupo C do T0 ao T15 e do T240 ao 1440.

Tabela 2. Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos, antes e depois da injeção epidural de solução de NaCl 0,9%, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão no lado incisado e não incisado, representados por médias e seus respectivos desvios padrão.

	T-60	T0	T15	T30	T45	T60	T90	T120	T150	T180	T210	T240	T360	T480	T600	T720	T1080	T1440	
<b>VF1 cm</b>																			
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	37*	83*	59*	43*	58*	28*	25*	23*	14*	12*	14*	17*	22*	11*	11*	7*	10*	
		±21,11	±88,48	±70,00	±36,72	±70,83	±18,50	±20,32	±21,13	±8,09	±3,21	±8,09	±9,93	±21,69	±8,67	±9,12	±3,90	±5,50	
<b>VF3 cm</b>																			
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	92*	101*	76*	94*	115*	54*	45*	44*	41*	27*	31*	44*	45*	20*	20*	20*	14*	
		±52,15	±73,26	±66,84	±79,36	±122,90	±30,64	±34,90	±36,52	±33,09	±19,97	±17,11	±21,98	±34,90	±22,63	±22,63	±22,92	±7,84	
<b>VF5 cm</b>																			
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	132*	196*	163*	141*	140*	101*	85*	85*	85*	70*	81*	85*	109*	70*	64*	56*	58*	
		±43,82	±100,40	±129,79	±104,15	±101,98	±54,47	±59,12	±59,12	±59,12	±63,58	±65,14	±59,12	±109,83	±63,58	±66,71	±72,28	±32,69	

\*Significativamente diferente do mesmo tempo no lado controle, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

Tabela 3. Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos, antes e depois da injeção epidural de metadona, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão no lado incisado e não incisado, representados por médias e seus respectivos desvios padrão.

	T-60	T0	T15	T30	T45	T60	T90	T120	T150	T180	T210	T240	T360	T480	T600	T720	T1080	T1440
<b>VF1 cm</b>																		
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	36*	165	260	300	276	252	164	157*	149*	147*	140*	98*	83*	79*	50*	47*	47*
		±22,51	±126,71	±89,44		±53,67	±65,73	±125,22	±132,96	±138,36	±140,87	±146,82	±118,35	±122,59	±125,32	±72,72	±74,38	±74,63
<b>VF3 cm</b>																		
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	76*	252	300	300	300	300	196	196	172*	165*	157*	150**	102*	93*	77*	68*	68*
		±21,91	±107,33					±100,40	±100,40	±117,98	±126,71	±132,96	±139,87	±114,59	±120,37	±59,32	±65,66	±65,66
<b>VF5 cm</b>																		
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	140*	276	300	300	300	300	276	276	252	228	204*	204*	172*	139*	108*	100*	93*
		±56,57	±53,67					±53,67	±53,67	±65,73	±107,33	±100,40	±100,40	±117,98	±107,26	±43,82	±48,99	±57,54

\*Significativamente diferente do mesmo tempo no lado controle, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

Tabela 4. Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos antes e depois da injeção de cetamina, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão no lado incisado e não incisado, representados por médias e seus respectivos desvios padrão.

	T-60	T0	T15	T30	T45	T60	T90	T120	T150	T180	T210	T240	T360	T480	T600	T720	T1080	T1440	
<b>VF1 cm</b>																			
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	43*	73*	130*	110*	190	210	180*	151,5*	81,5*	23,25*	26*	34,5*	26*	23,25*	17*	16,5*	26,25*	
	±	±19,63	±73,11	±114,89	±50,33	±82,46	±114,89	±97,98	±117,28	±67,59	±5,50		±17,00		±5,50	±10,52	±11,00	±24,23	
<b>VF3 cm</b>																			
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	70*	130*	180*	220	170	210	210	160*	130*	61,5*	61,5*	70*	60*	60*	39*	46,25*	50,25*	
	±	±20,00	±114,89	±97,98	±97,98	±94,52	±114,89	±114,89	±105,83	±114,89	±30,26	±30,26	±20,00			±25,11	±42,30	±38,30	
<b>VF5 cm</b>																			
<b>Controle</b>	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Incisado</b>	300	150*	180*	210	250	270	300	300	300	240	130	170*	170*	120*	140*	140*	71,5*	71,5*	
	±	±60,00	±97,98	±114,89	±100,00	±60,00				±69,28	±60,00	±94,52	±94,52	±40,00	±46,19	±108,32	±35,72	±35,72	

\*Significativamente diferente do mesmo tempo no lado controle, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ )

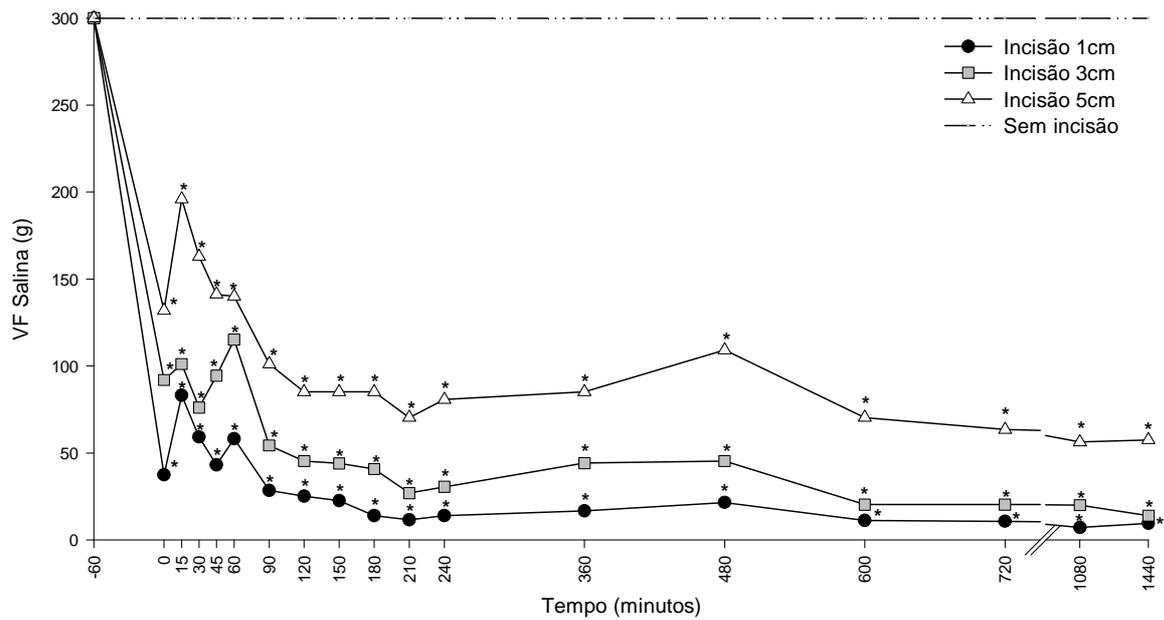


Figura 10 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1, 3 e 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de solução de NaCl 0,9% (solução salina) no lado incisado não incisado. \*Significativamente diferente do T0, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

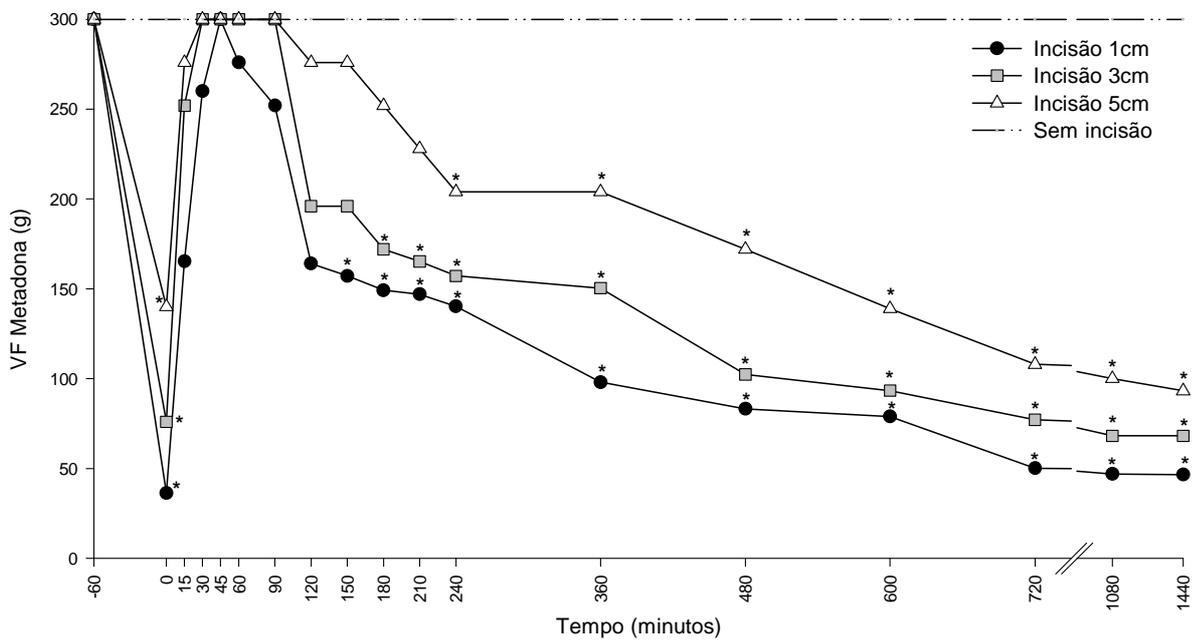


Figura 11 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1, 3 e 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, no lado incisado e não incisado. \*Significativamente diferente do T0, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

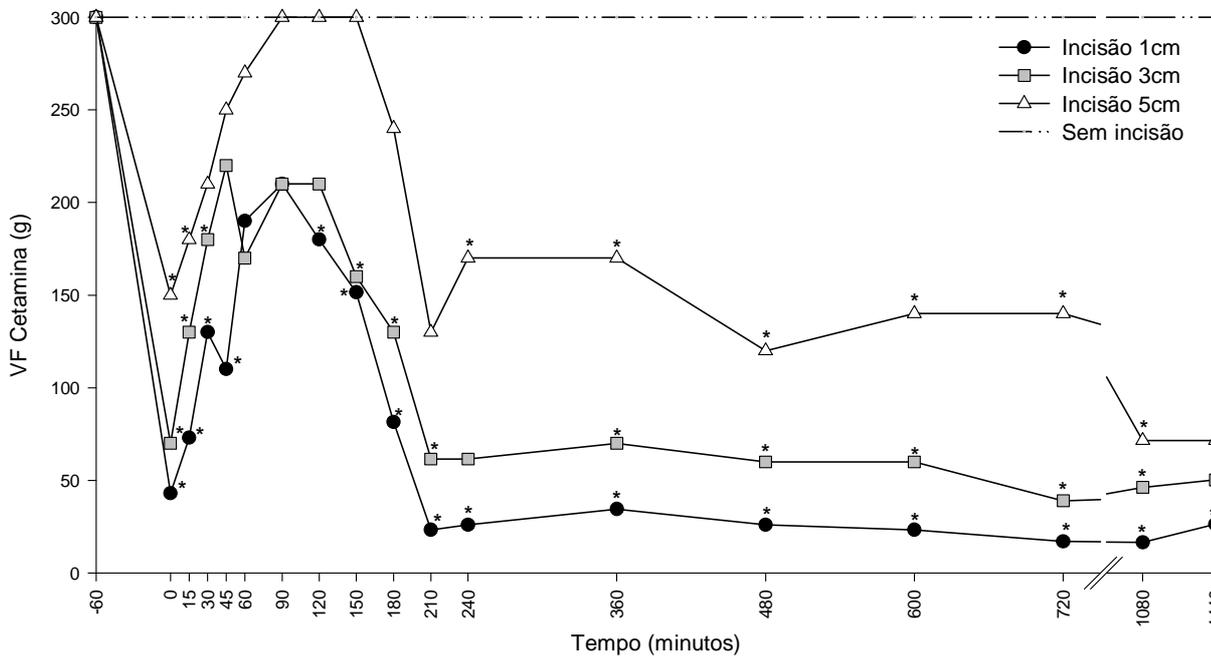


Figura 12 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1, 3 e 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, no lado incisado e não incisado \*Significativamente diferente do T0, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009

2. Avaliação das respostas ao teste com filamentos de von Frey no lado incisado dentro dos grupos, comparando com o T0

Todos os grupos apresentaram diferenças entre T-60 e T0 em todas as distâncias, sendo o limiar nociceptivo no T0 inferior ao do T-60. O grupo S não apresentou diferenças para T0 em nenhum outro momento de avaliação.

A 1 cm de distância da linha de incisão, o grupo M apresentou limiar mais alto que em T0 do T30 ao T90. O grupo C apresentou esta diferença do T60 ao T120.

A 3 cm, o grupo M apresentou limiar mais alto que T0 de T15 ao T90 e o grupo C somente no T45.

A 5 cm o grupo M apresentou limiar mais elevado de T15 a T150.

3. Avaliação das respostas ao teste com filamentos de von Frey entre os grupos no lado incisado

A 1 cm, o grupo M apresentou limiar nociceptivo mais elevado que o grupo S de T30 a T90 enquanto o grupo C atingiu limiar mais alto que S de T45 a T90. Os grupos M e C apresentaram diferença somente no T45 sendo o limiar promovido pela metadona mais alto que o promovido pela cetamina.

A 3 cm, o grupo obteve limiar maior que o do grupo S de T30 a T150 enquanto o grupo C somente teve limiar mais alto que S em T90 e T120. O grupo M apresentou limiar mais alto que o grupo C aos 30 minutos.

A 5 cm, o grupo M foi diferente do grupo S de T45 ao T210, promovendo limiar mais alto enquanto o grupo C mostrou este mesmo efeito de T60 a T180.

A metadona promoveu limiares nociceptivos mais altos que no grupo C em 85,% dos tempos de avaliação após a injeção. A cetamina só promoveu limiares mais altos em 10,5% dos tempos de avaliação. A analgesia foi equivalente em ambos os grupos em 4% dos momentos de aferição. Além disso, o grupo M atingiu o limiar máximo em 18,75% dos momentos versus 6,25% das aferições no grupo C

Tabela 5. Dados da força em gramas exercida pelos filamentos de von Frey em equinos submetidos à injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9%, a 1 (VF1), 3 (VF3) e 5 (VF5) cm de distância da linha de incisão, representados por médias e seus respectivos desvios padrão.

Grupo/ Tempo	T-60	T0	T15	T30	T45	T60	T90	T120	T150	T180	T210	T240	T360	T480	T600	T720	T1080	T1440
<b>VF 1cm</b>																		
Controle	300*	37 ±21,11	83 ±88,48	59 ±70,00	43 ±36,72	58 ±70,83	28 ±18,5	25 ±20,32	23 ±21,13	14 ±8,09	12 ±3,21	14 ±8,09	17 ±9,93	22 ±21,69	11 ±8,67	11 ±9,12	7 ±3,90	10 ±5,50
Cetamina	300*	43 ±19,63	73 ±73,11	130 ±114,89	110# ±50,33	190*# ±82,46	210*# ±114,89	180* ±97,98	151,5 ±117,28	81,5 ±67,59	23,25 ±5,50	26	34,5 ±17,00	26	23,25 ±5,50	17 ±10,52	16,5 ±11,00	26,25 ±24,23
Metadona	300*	36 ±22,51	165 ±126,71	260*# ±89,44	300*# ±50,33	276*# ±53,67	252*# ±65,73	164 ±125,22	157 ±132,96	149 ±138,36	147 ±140,87	140 ±146,82	98 ±118,35	83 ±122,59	79 ±125,32	50 ±72,72	47 ±74,38	47 ±74,63
<b>VF 3 cm</b>																		
Controle	300*	92 ±52,15	101 ±73,26	76 ±66,84	94 ±79,36	115 ±122,9	54 ±30,64	45 ±34,90	44 ±36,52	41 ±33,09	27 ±19,97	31 ±17,11	44 ±21,98	45 ±34,90	20 ±22,63	20 ±22,63	20 ±22,92	14 ±7,84
Cetamina	300*	70 ±20,00	130 ±114,89	180 ±97,98	220* ±97,98	170 ±94,52	210# ±114,89	210# ±114,89	160 ±105,83	130 ±114,89	61,5 ±30,26	61,5 ±30,26	70 ±20,00	60	60	39 ±25,11	46,25 ±42,30	50,25 ±38,30
Metadona	300*	76 ±21,91	252* ±107,33	300*# ±50,33	300*# ±50,33	300*# ±50,33	300*# ±50,33	196# ±100,40	196# ±100,40	172 ±117,98	165# ±126,71	157 ±132,96	150 ±139,87	102 ±114,59	93 ±120,37	77 ±59,32	68 ±65,66	68 ±65,66
<b>VF 5 cm</b>																		
Controle	300*	132 ±43,82	196 ±100,40	163 ±129,79	141 ±104,15	140 ±101,98	101 ±54,47	85 ±59,12	85 ±59,12	85 ±59,12	70 ±63,58	81 ±65,14	85 ±59,12	109 ±109,83	70 ±63,58	64 ±66,71	56 ±72,28	58 ±32,69
Cetamina	300*	150 ±60,00	180 ±97,98	210 ±114,89	250 ±100,00	270# ±60,00	300#	300#	300#	240# ±69,28	130 ±60,00	170 ±94,52	170 ±94,52	120 ±40,00	140 ±46,19	140 ±108,32	71,5 ±35,72	71,5 ±35,72
Metadona	300*	140 ±56,57	276* ±53,67	300* ±50,33	300*# ±50,33	300*# ±50,33	300*# ±50,33	276*# ±53,67	276*# ±53,67	252# ±65,73	228# ±107,33	204 ±100,40	204 ±100,40	172 ±117,98	139 ±107,26	108 ±43,82	100 ±48,99	93 ±57,54

\*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), #Significativamente diferente do grupo S,  $\alpha$  Significativamente diferente do grupo C, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ )

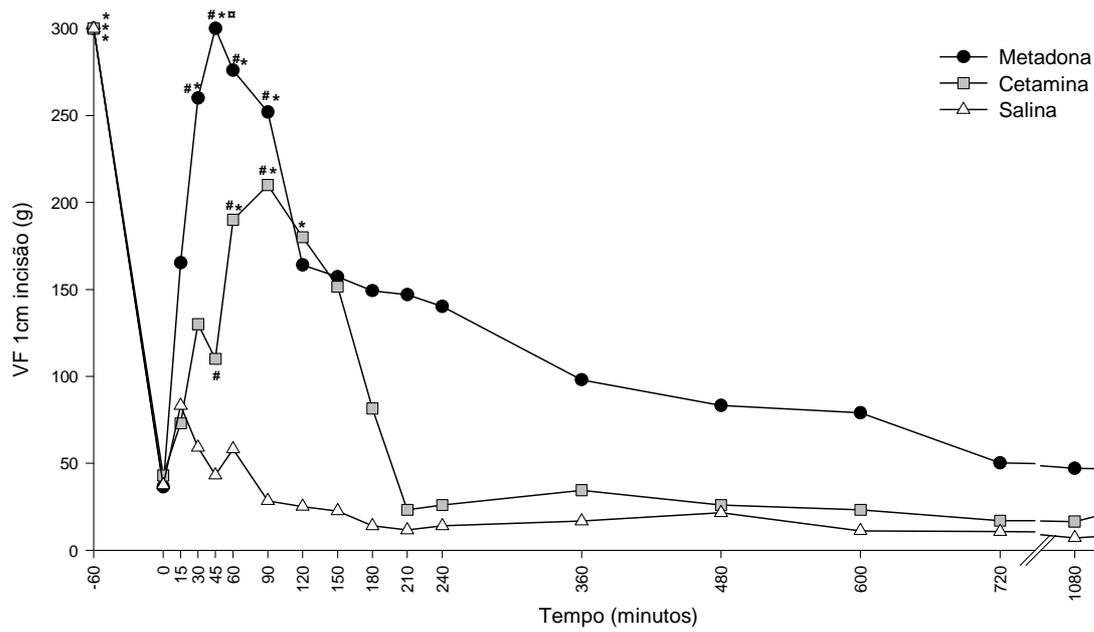


Figura. 13 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 1 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina). \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), #Significativamente diferente do grupo S, □ Significativamente diferente do grupo C, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

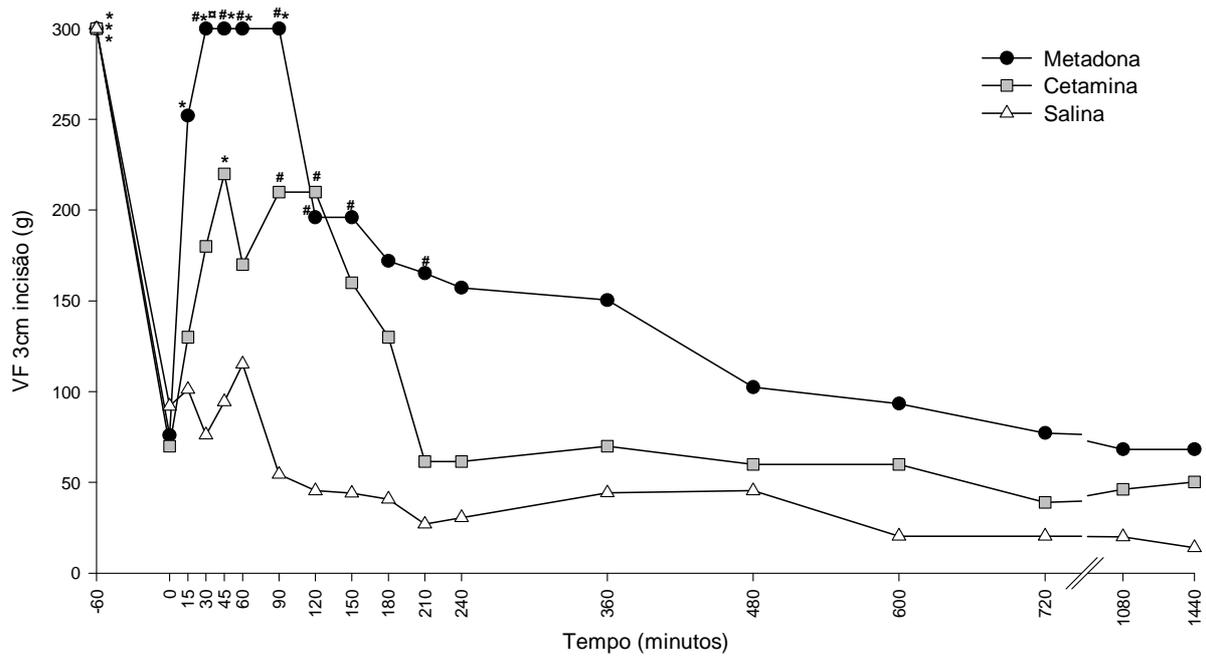


Figura 14 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 3 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina). \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), #Significativamente diferente do grupo S, † Significativamente diferente do grupo C, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

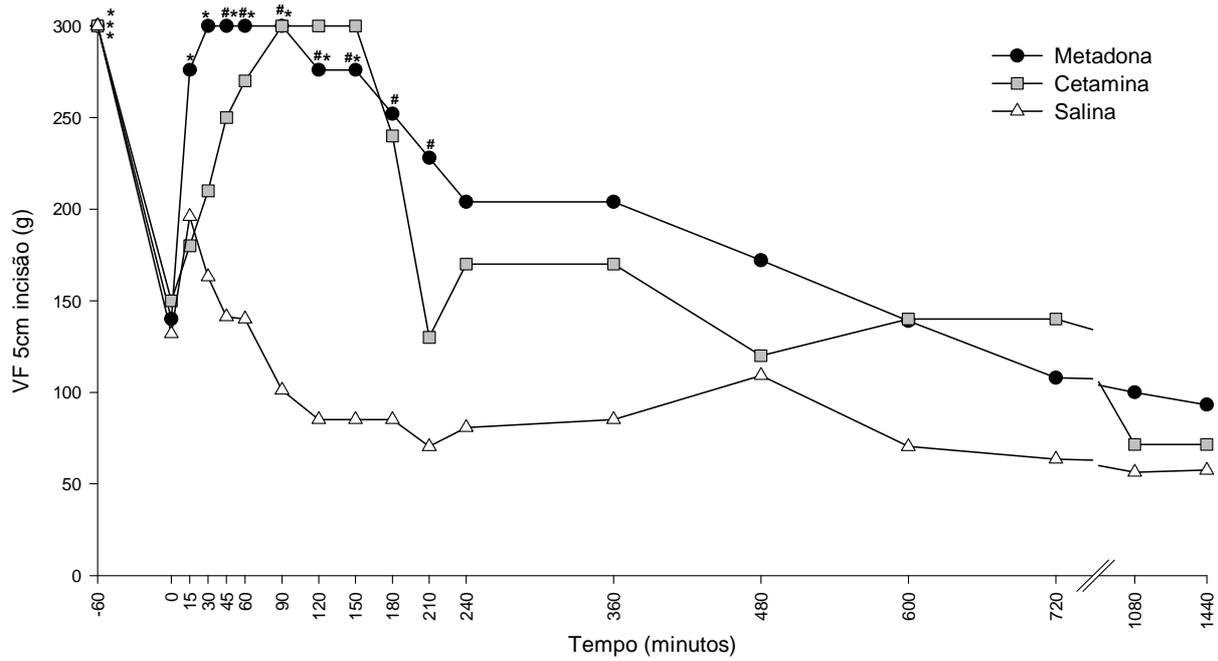


Figura. 15 – Variações das médias de força exercida em gramas, com os filamentos de von Frey a 5 cm de distância da linha de incisão, antes e após a injeção epidural de metadona, cetamina ou solução de NaCl 0,9% (solução salina). \*Significativamente diferente do T0 (dentro de cada grupo), #Significativamente diferente do grupo S, # Significativamente diferente do grupo C, teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Brasília, DF, 2009.

#### 4. Alterações comportamentais

Dos cinco animais do grupo C, quatro (80%) apresentaram ataxia sendo que em dois destes (40%) a incoordenação foi pronunciada e acompanhada por muita agitação e desconforto. Nos animais que apresentaram ataxia leve, esta se iniciou logo após a injeção epidural e durou cerca de dez minutos. Nos animais que apresentaram ataxia severa, esta teve início cerca de dez minutos após a injeção e durou aproximadamente 50 minutos. Um dos animais do grupo C não teve seus dados incluídos na análise estatística, após constatação de que ele apresentou febre e cólica leve no final do dia, de modo que não seria possível avaliar se as alterações nas variáveis fisiológicas seriam devidas ao fármaco administrado. Os animais dos outros grupos não apresentaram quaisquer alterações comportamentais ao longo de todo o experimento.

## **DISCUSSÃO**

A maioria dos estudos com analgesia epidural com opioides e outros fármacos utilizam animais submetidos à cirurgia e, portanto, sob anestesia geral durante a avaliação analgésica (LEIBETSEDER et al., 2006; MARUCIO et al., 2008) ou com modelos experimentais de estimulações pontuais como por exemplo estímulos elétricos ou térmicos (OLBRICH; MOSING, 2003; ALMEIDA et al., 2004; PETERBAUER et al., 2008). Nestes casos não há uma lesão real com dano tecidual e o desenvolvimento de inflamação. Alguns autores realizaram incisões de pele seguidas de sutura, mimetizando uma situação de cirurgia e dor inflamatória (RÉDUA et al., 2002; DUQUE et al., 2004; OLESKOVICZ et al., 2006; GUIRRO et al., 2009). Nos trabalhos acima citados, porém, a administração do analgésico foi realizada antes da incisão, para a avaliação do efeito analgésico preventivo dos fármacos em questão.

Este estudo teve como objetivo a avaliação dos efeitos analgésicos da metadona pós-injúria, em equinos conscientes. Apesar do tempo de desenvolvimento da dor inflamatória ter sido curto e possíveis complicações da ferida não terem ocorrido, a idéia é que este trabalho seja um ponto de partida para

a posterior avaliação do uso clínico da metadona em animais que cheguem ao hospital com quadros de hiperalgesia e dores refratárias aos tratamentos analgésicos convencionais. O objetivo foi, portanto, avaliar e comparar os efeitos analgésicos da metadona e da cetamina, fármaco mais comumente utilizado como antagonista dos receptores NMDA.

O modelo algico utilizado foi válido durante todo o período de avaliação, já que no grupo que recebeu solução de NaCl 0,9% houve diferença significativa no teste com os filamentos de von Frey entre o T-60 (antes da incisão) e o T0 ao T1440. O teste com o analgesímetro do tipo von Frey também mostrou-se um método eficaz de avaliação da analgesia, já que houve diferenças entre os grupos que receberam analgésicos e o grupo controle, lembrando que o avaliador estava cego ao tratamento a que o animal estava sendo submetido durante o período de avaliação. Estes dados concordam com os obtidos por Oleskovicz (2001) e Rédua (2000).

A análise estatística dos dados do grupo C foi prejudicada face ao menor número de amostras deste grupo. Apesar disso, foi possível verificar na análise dos gráficos e valores absolutos, que a cetamina promoveu analgesia clinicamente significativa e que a curva de ambos os fármacos são similares, embora com algumas diferenças importantes. Um exemplo destas diferenças é o limiar nociceptivo máximo promovido pela cetamina, que ficou em torno de 200g de pressão com os filamentos de von Frey a 1 e 3 cm de distância da incisão, enquanto o grupo metadona conseguiu atingir 300g de pressão, ou seja, o animal não mostrou reação aversiva até a pressão máxima exercida pelo aparelho. Outra diferença importante é em relação à duração do efeito, que no grupo metadona foi mais duradouro, conseguindo manter o nível de analgesia mais elevado durante mais tempo que no grupo cetamina.

A 1 cm de distância da linha de incisão observamos que os três grupos apresentaram o mesmo valor basal e após a incisão os três grupos proporcionaram valores médios próximos a 40g, evidenciando que o modelo algico foi válido para todos os grupos. A curva da metadona ilustra um aumento rápido do limiar nociceptivo, atingindo um grau clinicamente significativo de analgesia aos 15 minutos e com efeito máximo aos 45 minutos. No caso da cetamina, a curva apresenta uma elevação mais tardia, com início de analgesia clinicamente considerável aos 30 minutos e ponto máximo aos 90 minutos. Este dado é

compatível com o obtido em estudo que comparou a metadona e a lidocaína por via epidural em equinos conscientes conduzido por Olbrich e Mosing (2003) em que a analgesia iniciou-se com 15 minutos nos dermatômos perineais e durou cinco horas. No nosso trabalho, o limiar nociceptivo permaneceu clinicamente mais elevado no grupo metadona até as quatro horas a 1 cm. Se considerarmos, porém, os efeitos clínicos das outras distâncias a média seria aproximadamente cinco horas, assim como no estudo citado acima.

Além disso, a redução dos efeitos da metadona ocorre de maneira mais lenta do que na cetamina, promovendo assim analgesia por mais tempo. Em relação ao grupo S, os grupos M e C proporcionaram limiares nociceptivos mais altos até 24 horas após a injeção (T1440).

A metadona promove analgesia por métodos distintos, como ação nos receptores opioides do tipo  $\mu$ , e NMDA e ainda na inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina da fenda sináptica, prolongando seus efeitos e estimulando, deste modo, as vias modulatórias descendentes (KUKANICH; BORUM, 2008; MONTEIRO et al., 2009). Esta multiplicidade de sítios de atuação justifica o efeito analgésico mais pronunciado em relação à cetamina tanto em termos de início de ação mais rápido como em relação à duração e limiar máximo atingido.

Quando avaliamos os resultados obtidos a 3 cm de distância da linha de incisão, algo similar ocorre. A metadona tem rápido início de ação e atinge aos 30 minutos seu efeito máximo, mantendo este grau de analgesia até os noventa minutos, quando começa a haver a redução do efeito, mais lentamente do que no grupo C. Este, novamente apresenta início de ação mais tardio e atinge um efeito máximo inferior ao promovido pelo grupo M.

Aos 5 cm de distância, a situação é muito similar à que ocorre a 3 cm, com a diferença que as curvas da metadona e da cetamina se cruzam no ponto máximo, ou seja, quando a cetamina promove a analgesia máxima é o momento que os efeitos da metadona começam a diminuir. No estudo de Rédua (2000), há também uma analgesia mais evidente promovida pela cetamina à 5 cm de distância da incisão, justificada talvez pela maior ação da mesma sobre a hiperalgesia secundária. Outro fator que justifica esta ação da cetamina é seu efeito anti-inflamatório, que promoveria menor sensibilização de nociceptores vizinhos, distantes da área de injúria tecidual, pela ação dos mediadores inflamatórios (LANKVELD et al., 2006).

No grupo que recebeu solução de NaCl 0,9%, houve tendência do limiar nociceptivo diminuir bastante com o passar das horas atingindo a valores como 10 gramas de força no T1440. Nos dois grupos tratados com analgésicos estes valores foram mais altos, sendo que no grupo metadona ainda maiores. Estes dados sugerem que de fato mesmo em dose única, os fármacos foram capazes de impedir ou ao menos diminuir a sensibilização central minimizando esta redução gradual do limiar como ocorreu no grupo não tratado. Talvez o aumento do limiar não tenha sido ainda mais significativo por conta da sensibilização periférica oriunda da inflamação local (LEMKE, 2004; MUIR III, 2009).

## **CONCLUSÕES**

A metadona na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via epidural em equinos promoveu analgesia satisfatória no manejo da dor pós incisional, sendo esta superior em termos de potência e mais duradoura do que a promovida pela cetamina. Desta forma, a metadona deve ser considerada como opção para o manejo da dor na espécie e outros estudos a respeito de sua aplicabilidade em situações clínicas de hiperalgesia devem ser conduzidos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Setor de Apreensão de Animais da Secretaria de Agricultura do Distrito Federal pela cessão dos animais utilizados neste trabalho e ao Hospital Veterinário de Grandes Animais da UnB pelas instalações e material utilizado no estudo. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos, ao Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação (DPP) da Universidade de Brasília e à Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC) pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R.M.; VALADÃO, C.A.A.; MORENO, J.C.D.; FARIAS, A.; SOUZA, A.H. Efeitos da administração epidural de amitraz, xilazina ou dimetil sulfóxido em vacas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 56, n. 6, p. 723 – 732, 2004.

ANDREWS, C.M.; KRANTZ, M.J.; WEDAM, E.F.; MARCUSON, M.J.; CAPACCHIONE, J.F.; HAIGNEY, M.C. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: Role of QT prolongation. *Cardiology Journal*, v. 16, n. 3, p. 210 – 217, 2009.

DUQUE, M.J.C.; VALADÃO, C.A.A.; FARIAS, A.; ALMEIDA, R.M.; OLESKOVICZ, N. Pre-emptive epidural ketamine or S(-) ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. *Veterinary Surgery*, v. 33, p. 361 – 367, 2004.

GOODRICH, L.R.; NIXON, A.J.; FUBINI, S.L.; DUCHARME, N.G.; FORTIER, L.A.; WARNICK, L.D.; LUDDERS, J.W. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. *Veterinary Surgery*, v. 31, p. 232 – 239, 2002.

GUIRRO, E.C.B.P.; SOBRINHO, G.R.; FERREIRA, I.M.M.; VALADÃO, C.A.A. Injeção epidural preventiva de xilazina ou amitraz, em equinos: efeito antinociceptivo. *Ciência Rural*, v. 39, n. 1, p. 104 – 109, 2009.

KUKANICH, B.; BORUM, S.L. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 35, p. 242 – 248, 2008.

LANKVELD, D.P.K.; DRIESSEN, B.; SOMA, L.R.; MOATE, P.J.; RUDY, J.; UBOH, C.E.; VAN DIJK, P.; HELLEBREKERS, L.J. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetic profile of a long-term continuous rate infusion of racemic ketamine in healthy conscious horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 29, p. 477 – 488, 2006.

LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.33, p.128 – 136, 2006.

LEMKE, K.A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Canadian Veterinary Journal*, v. 45, p. 405 – 413, 2004.

LI HE; KIM, J.; CHRISOU, MCFADDEN, W.; VAN RIJN, R.M.; WHISTLER, J.L. Methadone antinociception is dependent on peripheral opioid receptors *The Journal of Pain*, v. 10, n. 4, p. 369 – 379, 2009.

MAIANTE, A.A.; TEIXEIRA NETO, F.J.; BEIER, S.L.; CORRENTE, J.E.; PEDROSO, C.E.B.P. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 32, n. 4, p. 317 – 328, 2008.

MANFRINATE, R.; DAHROUG, M.A.A.; FARIAS, D.C.; VASCONCELOS, L.P.S.; WAYHS, N.N.S.; MONZEM, S.; SILVA, E.C.; GALCERAN, J.V.A.; BOGORNÍ, F.; SOUZA, R.L.; GUIMARÃES, L.D. Efeitos da morfina e da metadona associadas à acepromazina em gatas anestesiadas com propofol e halotano e submetidas à ovariossalpingohisterectomia. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.37, n.3, p. 245 – 251, 2009.

MARUCIO, R.L.; LUNA, S.P.L.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MINTO, B.W.; HATSCHBACH, E. Postoperative analgesic effects of epidural administration of neostigmine alone or in combination with morphine in ovariohysterectomized dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, n. 7, p. 854 – 860, 2008.

MENIGAUX, C.; FLETCHER, D.; DUPONT, X.; GUIGNARD, B.; GUIRIMAND, F.; CHAUVIN, M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia Analgesia*. V. 90, p. 129 – 135, 2000.

MONTEIRO, E.R.; FIGUEROA, C.D.N.; CHOMA, J.C.; CAMPAGNOL D.; BETTINI, C.M. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 35, p. 519 – 527, 2008.

MONTEIRO, E.R.; RODRIGUES JUNIOR, A.; ASSIS, H.M.Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J.G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 36, p. 25 – 33, 2009.

MUIR III, W.W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR, J.S; MUIR III, W.W. *Manual de controle da dor em medicina veterinária*. 2 ed. São Paulo, Med Vet, p. 13 – 28, 2009.

NATALINI, C.C.; LINARDI, R.L.; POLYDORO, A.S. Subarachnoidally administered hyperbaric morphine, buprenorphine, methadone, and 10% Dextrose on cardiopulmonary function and behavior in horses. *Ciência Rural*, v.36, n.5, p.1444-1449, 2006.

OLBRICH, V.H.; MOSING, M. A comparison of the analgesic effects of caudal epidural methadone and lidocaine in the horse. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 30, p. 156 – 164, 2003.

OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de cetamina ou cetamina levógira no controle da dor pós-incisional, em equinos. 2001. 61 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2001.

OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.M.; FARIAS, A. Preemptive effects of epidural s (+) - ketamine or ketamine in the horse's postincisional pain. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 41, n. 1, p. 24 – 32, 2006.

PETERBAUER, C.; LARENZA, P.M.; KNOBLOCH, M.; THEURILLAT, R.; THORMANN, W.; MEVISSSEN, M.; SPADAVECCHIA, C. Effects of a low dose infusion of racemic and S-ketamine on the nociceptive withdrawal reflex in standing ponies. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.35, p.414 – 423, 2008.

RÉDUA, M.A.; Efeito da cetamina injetada por via epidural na hiperalgesia pós-incisional em equinos. 2000. 51 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.

RÉDUA, M.A.; VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; BALESTRERO, L.T. The Pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von frey filaments. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 29, p. 200 – 206, 2002.

SEGURA, I.G.; ROSSI, R.; SANTOS, M.; SAN-ROMAN, J.L.; TENDILLO, F.J.; Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Veterinary Surgery*, v. 27, n. 4, p. 384 – 391, 1998.

STANLEY, T.H.; LIU, W.S.; WEBSTER, L.R.; JOHANSEN, R.K. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Canadian Anaesthesia Society Journal*, v. 27, n. 1, p. 52 – 57, 1980.

VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em cães. *Ciência Rural*, v. 32, n. 2, p. 347 – 355, 2002.

## ANEXO I – Dados individuais

Grupo Salina

Animal 1.

	FC	FR	TEMP	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60	36	8	37,1	300	300	300	300	300	300
T0 8:45	42	10	37,2	300	60	300	180	300	180
T15 9h	44	10	37,2	300	180	300	180	300	180
T30 9:15	46	10	37	180	15	180	15	180	15
T45 9:30	38	10	37,3	180	15	180	26	180	26
T60 9:45	38	10	37,2	180	10	300	10	300	60
T90 10:15	39	10	37	180	26	300	26	300	26
T120	38	10	37,1	180	10	300	15	300	26
T150	40	12	37,2	180	8	180	8	180	26
T180	40	12	37,3	180	4	180	26	180	26
T210	41	14	37,5	180	8	180	8	180	26
T240	44	14	37,6	180	4	300	26	300	4
T360	46	24	37,6	100	2	300	60	300	60
T480	46	20	38	300	15	300	60	300	60
T600	46	12	37,5	300	4	300	4	300	26
T720	40	8	38	300	2	300	4	300	26
T 18h	40	7	37,4	300	2	300	4	300	8
T24h	34	10	37	300	4	300	8	300	8

Animal 2.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I	Obs
T - 60	32	16	37,4	110	300	300	300	300	300	300	
T0 9:55	36	12	37,3	115	300	15	300	60	300	100	
T15 0:10	36	16	38,2	115	300	180	300	180	300	300	
T30 10:25	38	18	38	110	300	180	300	180	300	300	
T45 10:40	36	18	38	110	300	60	300	180	300	180	
T60 10:55	36	16	38	110	300	60	300	180	300	180	
T90	38	18	37,9	100	300	60	300	100	300	180	Agitação
T120	40	26	38	140	300	60	300	100	300	180	
T150	42	24	37,9	120	300	60	300	100	300	180	
T180	40	22	38,1	120	300	26	300	100	300	180	
T210	40	20	38,5	115	300	15	300	60	300	180	
T240	36	40	38	110	300	26	300	60	300	100	
T360	40	22	38,2	100	300	26	300	60	300	180	
T480	36	14	38,5	110	300	60	300	100	300	300	
T600	38	16	38,4	115	300	26	300	60	300	180	
T720	38	14	38	105	300	26	300	60	300	180	
T18h	36	10	37,9	110	300	10	300	60	300	180	
T24h	28	12	37,4	105	300	10	300	15	300	60	Edema incisão

## Animal 3.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60	40	16	37,5	105	300	300	300	300	300	300
T0	50	18	37,6	110	300	26	300	60	300	100
T15	38	18	37,9	140	300	15	300	60	300	300
T30	44	16	37,7	125	300	15	300	26	300	100
T45	44	16	37,7	135	300	15	300	26	300	100
T60	48	18	37,5	115	300	15	300	26	300	60
T90	56	30	37,8	145	300	15	300	26	300	100
T120	50	22	37,9	120	300	15	300	26	300	60
T150	50	44	38,2	110	300	15	300	60	300	100
T180	50	22	37,9	110	300	10	300	26	300	100
T210	56	28	38,2	120	300	10	300	15	300	26
T240	44	20	38,2	130	300	10	300	15	300	180
T360	46	20	38,3	120	300	26	300	60	300	100
T480	56	18	38,4	140	300	8	300	26	300	100
T600	50	14	38,5	110	300	6	300	8	300	60
T720	50	20	38,6	115	300	6	300	8	300	60
T18h	44	12	38	120	300	4	300	6	300	8
T24h	50	16	38,1	120	300	4	300	6	300	60

## Animal 4.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60	24	10	36	106	300	300	300	300	300	300
T0 10:15	22	12	35,9	130	300	60	300	100	300	180
T15 10:30	24	16	36,2	140	300	26	300	60	300	100
T30 10:45	22	10	36,2	120	300	26	300	60	300	100
T45 11h	22	12	36,2	118	300	26	300	60	300	100
T60 11:15	22	12	36,3	126	300	26	300	60	300	100
T90	22	10	36,2	120	300	26	300	60	300	100
T120	24	10	36,7	120	300	26	300	60	300	100
T150	24	16	36,8	148	300	15	300	26	300	60
T180	24	12	36,2	130	300	15	300	26	300	60
T210	26	18	36,8	118	300	15	300	26	300	60
T240	26	18	36,7	118	300	15	300	26	300	60
T360	24	16	36,8	124	300	15	300	26	300	60
T480	28	14	37,2	120	300	10	300	15	300	26
T600	36	20	37,7	128	300	10	300	15	300	26
T720	32	18	37,5	130	300	10	300	15	300	26
T18h	24	14	36,9	120	300	10	300	15	300	26
T24h	32	10	37	134	300	15	300	26	300	100

## Animal 5.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60	40	8	37,6	108	300	300	300	300	300	300
T0 10:00	40	10	37,2	104	300	26	300	60	300	100
T15 10:15	42	12	37,2	105	300	15	300	26	300	100
T30 10:30	40	12	37,3	104	300	60	300	100	300	300
T45 10:45	42	12	37,6	110	300	100	300	180	300	300
T60 11:00	42	14	37,2	126	300	180	300	300	300	300
T90 11:30	48	28	37,2	126	300	15	300	60	300	100
T120 12h	40	24	37,9	116	300	15	300	26	300	60
T150	40	22	37,8	118	300	15	300	26	300	60
T180 13h	40	20	37,8	142	300	15	300	26	300	60
T210	44	24	37,8	130	300	10	300	26	300	60
T240 14h	46	24	38	146	300	15	300	26	300	60
T360 16h	44	36	38,3	132	300	15	300	15	300	26
T480 18h	48	24	38,3	116	300	15	300	26	300	60
T600 20h	46	14	38,1	120	300	10	300	15	300	60
T720 22h	46	10	37,8	126	300	10	300	15	300	26
T18h 4h	42	8	37,5	100	300	10	300	15	300	60
T24h 10h	40	10	37,3	96	300	15	300	15	300	60

## Grupo cetamina

## Animal 1.

	FC	FR	TEMP	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I	OBS
T - 60	44	10	36,2	180	180	180	180	180	180	
T0 9h	54	10	36,5	300	60	300	60	300	60	Ataxia (10 min)
T15 9:15	78	26	36,5	180	26	180	60	180	60	
T30 9:30	58	26	36,6	300	60	300	60	300	60	Defecou
T45 9:45	50	18	36,8	300	100	300	100	300	100	
T60 10h	56	16	37	300	180	300	100	300	180	
T90 10:30	54	18	37,2	300	180	300	180	300	300	
T120 11h	54	12	37,3	300	180	300	180	300	300	
T150	60	14	37,4	300	180	300	100	300	300	
T180 12h	56	18	37,6	300	60	300	60	300	180	
T210	54	24	38,3	300	15	300	26	300	60	Defecou
T240 13h	50	40	38,1	300	26	300	26	300	100	Moscas
T360 15h	56	30	38,2	300	60	300	100	300	300	
T480 17h	52	32	38,7	300	26	300	60	300	100	
T600 19h	50	22	38,7	300	26	300	60	300	100	
T720 21h	48	22	38,3	300	6	300	10	300	60	
T18h 3h	48	14	37,2	300	8	300	15	300	26	
T24h 9h	44	14	37,6	300	4	300	15	300	26	

## Animal 2.

	FC	FR	TEMP	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I	OBS
T - 60	32	10	36,3	300	300	300	300	300	300	Incisão 7:30
T0 9:30	30	12	36,2	300	26	300	60	300	180	Epidural 9:30
T15 9:45	40	10	36,9	300	26	300	60	300	180	9:40 - Agitou/estacou
T30 10h	44	10	37,1	300	60	300	180	300	180	9:50 - Agitação/ataxia
T45 10:15	46	12	36,8	300	60	300	180	300	300	10:10 - Agitação/ataxia/quase caiu
T60 10:30	44	14	37,3	300	100	300	100	300	300	10:20 - Ataxia - tentou pular o brete
T90	46	14	37,5	300	60	300	60	300	300	
T120	44	14	37,3	300	60	300	60	300	300	
T150	44	20	37,7	300	26	300	60	300	300	
T180	42	16	37,5	300	26	300	60	300	180	
T210	42	20	38,1	300	26	300	60	300	180	
T240	40	16	37,6	300	26	300	60	300	300	
T360	44	28	38,2	300	26	300	60	300	180	
T480	42	22	37,9	300	26	300	60	300	180	
T600	36	14	36,7	300	15	300	60	300	180	
T720	34	12	37,3	300	10	300	26	300	300	
T18h	36	12	37,4	300	6	300	10	300	60	
T24h	40	14	37	300	26	300	60	300	100	Edema na incisão

## Animal 3.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60 7:30	42	26	37,7	130	300	300	300	300	300	300
T0 9:20	42	22	37,4	110	300	26	300	60	300	180
T15 9:35	44	30	37,3	126	300	60	300	100	300	180
T30 9:50	42	20	37	128	300	100	300	180	300	300
T45 10:05	44	22	36,8	128	300	100	300	300	300	300
T60 10:20	42	26	37,3	126	300	180	300	180	300	300
T90	44	21	37,5	136	300	300	300	300	300	300
T120	40	20	37,6	132	300	180	300	300	300	300
T150	46	24	37,8	126	300	100	300	180	300	300
T180	46	36	38,1	130	300	60	300	100	300	300
T210	46	28	37,7	136	300	26	300	100	300	180
T240	44	24	38	128	300	26	300	100	300	180
T360	44	36	38	110	300	26	300	60	300	100
T480	44	26	37,9	120	300	26	300	60	300	100
T600	38	24	38	114	300	26	300	60	300	180
T720	40	26	37,8	118	300	26	300	60	300	100
T18h	42	24	37,6	130	300	26	300	60	300	100
T24h	40	34	37,8	120	300	15	300	26	300	60

## Animal 4.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I	Obs
T - 60	28	10	36,8	98	300	300	300	300	300	300	
T0 10:00	28	12	36,8	96	300	60	300	100	300	180	Leve ataxia imediatamente após injeção
T15 10:15	28	14	36,3	98	300	180	300	300	300	300	
T30 10:30	28	12	36,6	120	300	300	300	300	300	300	
T45 10:45	28	14	36,6	92	300	180	300	300	300	300	
T60 11:00	26	12	36,4	108	300	300	300	300	300	300	
T90 11:30	28	14	36,7	107	300	300	300	300	300	300	
T120 12h	34	24	36,5	108	300	300	300	300	300	300	Comendo – Estrumou
T150	28	18	37,1	110	300	300	300	300	300	300	Comendo
T180 13h	28	12	37,2	110	300	180	300	300	300	300	
T210	30	14	37,2	106	300	26	300	60	300	100	
T240 14h	30	14	37	104	300	26	300	60	300	100	
T360 16h	28	22	37,3	104	300	26	300	60	300	100	
T480 18h	30	16	37,5	110	300	26	300	60	300	100	
T600 20h	28	16	37,6	108	300	26	300	60	300	100	
T720 22h	30	14	37,2	100	300	26	300	60	300	100	
T18h 4h	28	12	36,9	108	300	26	300	100	300	100	
T24h 10h	36	14	36,7	92	300	60	300	100	300	100	Edema na incisão

## Grupo Metadona

## Animal 1.

	FC	FR	TEMP	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60 9h	48	20	37,3	300	300	300	300	300	300
T0 10:15	48	20	37,3	300	60	300	60	300	60
T15 10:30	48	18	37,4	300	300	300	300	300	300
T30 10:45	50	18	37,5	300	300	300	300	300	300
T45 11h	46	18	37,7	300	300	300	300	300	300
T60 11:15	46	26	37,3	300	300	300	300	300	300
T90 11:45	48	22	37,7	300	300	300	300	300	300
T120	46	24	37,5	300	300	300	300	300	300
T150	48	24	37,5	300	300	300	300	300	300
T180	52	34	37,7	300	300	300	300	300	300
T210	52	26	37,8	300	300	300	300	300	300
T240	46	26	38	300	300	300	300	300	300
T360	44	26	38	300	300	300	300	300	300
T480	52	20	37,6	300	300	300	300	300	300
T600	50	18	37,9	300	300	300	300	300	300
T720	52	22	37,9	300	180	300	180	300	180
T18h	48	20	38	300	180	300	180	300	180
T24h	48	16	37,2	300	180	300	180	300	180

## Animal 2.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60	44	12	37,9	160	300	300	300	300	300	300
T0 9:45	50	20	37,7	135	300	10	300	60	300	100
T15 10h	48	26	37,9	150	300	100	300	300	300	300
T30 10:15	50	20	37,9	150	300	300	300	300	300	300
T45 10:30	44	20	37,9	170	300	300	300	300	300	300
T60 10:45	52	26	37,9	160	300	180	300	300	300	300
T90	46	20	37,8	160	300	180	300	300	300	300
T120	44	24	37,9	155	300	60	300	100	300	180
T150	36	18	37,8	170	300	26	300	100	300	300
T180	40	22	38,2	170	300	26	300	60	300	180
T210	44	26	38,1	150	300	15	300	26	300	60
T240	40	16	38,2	180	300	15	300	26	300	60
T360	56	20	38,4	150	300	15	300	26	300	180
T480	46	20	38,4	150	300	15	300	26	300	100
T600	50	22	38,2	130	300	10	300	26	300	100
T720	40	14	38,3	128	300	15	300	60	300	100
T18h	42	16	38,1	130	300	15	300	60	300	100
T24h	44	26	37,2	150	300	15	300	60	300	100

## Animal 3.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I	Obs
T - 60	38	18	36,7	155	300	300	300	300	300	300	
T0	42	20	37,5	160	300	60	300	100	300	180	
T15	40	20	37,2	145	300	100	300	300	300	300	
T30	44	24	37,5	140	300	100	300	300	300	300	
T45	38	18	37,3	135	300	300	300	300	300	300	Temp. ambiente muito elevada
T60	38	20	37,3	130	300	300	300	300	300	300	
T90	36	26	37,2	145	300	180	300	300	300	300	
T120	38	20	37,3	135	300	100	300	180	300	300	
T150	42	20	37,4	150	300	100	300	180	300	300	
T180	48	24	37,7	145	300	60	300	100	300	300	
T210	38	28	37,3	140	300	60	300	100	300	300	
T240	40	20	38	135	300	26	300	60	300	180	
T360	38	26	38,2	120	300	15	300	26	300	60	
T480	38	32	38,4	115	300	15	300	26	300	60	
T600	40	34	38,1	130	300	10	300	15	300	15	
T720	34	18	37,5	130	300	26	300	60	300	60	
T18h	34	12	37,7	140	300	10	300	15	300	60	
T24h	40	14	37	130	300	8	300	15	300	26	Edema incisão

## Animal 4.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60	38	16	37,3	115	300	300	300	300	300	300
T0 9:55	52	26	37,5	120	300	26	300	60	300	180
T15 10:10	44	16	37,8	145	300	26	300	60	300	180
T30 10:25	44	18	37,8	130	300	300	300	300	300	300
T45 10:40	42	18	37,8	140	300	300	300	300	300	300
T60 10:55	40	16	37,3	145	300	300	300	300	300	300
T90	52	22	37,8	130	300	300	300	300	300	300
T120	50	18	37,7	120	300	60	300	100	300	300
T150	56	20	37,5	120	300	60	300	100	300	180
T180	44	20	37,4	110	300	60	300	100	300	180
T210	56	28	37,6	105	300	60	300	100	300	180
T240	46	36	37,7	115	300	60	300	100	300	180
T360	56	38	38	120	300	60	300	100	300	180
T480	48	28	38,3	125	300	26	300	60	300	100
T600	38	18	38,4	120	300	60	300	100	300	180
T720	38	12	38,2	120	300	15	300	60	300	100
T18h	36	12	37,5	110	300	15	300	26	300	60
T24h	42	14	37,6	110	300	15	300	26	300	60

## Animal 5.

	FC	FR	TEMP	PAS	VF 1 C	VF 1 I	VF 3 C	VF 3 I	VF 5 C	VF 5 I
T - 60 8:30	30	16	37	112	300	300	300	300	300	300
T0 10:15	38	20	36,5	122	300	26	300	100	300	180
T15 10:30	30	20	36,8	118	300	300	300	300	300	300
T30 10:45	30	14	37	118	300	300	300	300	300	300
T45 11:00	32	14	37	122	300	300	300	300	300	300
T60 11:15	30	16	37,3	124	300	300	300	300	300	300
T90 11:30	34	16	37,3	136	300	300	300	300	300	300
T120	36	18	37,4	118	300	300	300	300	300	300
T150	36	18	37,4	108	300	300	300	300	300	300
T180	40	24	37,8	108	300	300	300	300	300	300
T210	38	20	37,5	122	300	300	300	300	300	300
T240	42	26	37,9	122	300	300	300	300	300	300
T360	38	24	37,6	109	300	100	300	300	300	300
T480	36	10	38	116	300	60	300	100	300	300
T600	32	12	37,6	112	300	15	300	26	300	100
T720	34	12	37,6	120	300	15	300	26	300	100
T18h	30	10	37	115	300	15	300	60	300	100
T24h	38	14	37,2	110	300	15	300	60	300	100